

Aus der ersten
medizinischen Klinik der
Universität München
Direktor Professor
Dr.H.J.Karl

Gastro-intestinale
Komplikationen
bei Azotämischen
Patienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Doktorwürde in der
gesamten Medizin an der
Ludwig-Maximilians-
Universität zu München

119

vorgelegt von
Hathumar Allhoff
aus Soest Westfalen
im Jahre 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551910_0039

Aus der ersten
medizinischen Klinik der
Universität München
Direktor Professor
Dr.H.J.Karl

Gastro-intestinale
Komplikationen
bei Azotämischen
Patienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Doktorwürde in der
gesamten Medizin an der
Ludwig-Maximilians-
Universität zu München

vorgelegt von
Hathumar Allhoff
aus Soest Westfalen
im Jahre 1976



Mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H. Edel
Mitberichterstatter: Professor Dr. H. J. Karl
Dekan: Professor Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juni 1976

INHALT:

Gastro-intestinale Komplikationen bei azotämischen Patienten

A. Einleitung: Physiologische Aspekte der Azotämie und ihre Auswirkung auf den Gesamtorganismus

B. Methodik:

C. Retrospektive Statistik:

- I. Häufigkeit von gastro-intestinalen Komplikationen bei Patienten mit Niereninsuffizienz
- II. Art der gastro-intestinalen Komplikationen bei Niereninsuffizienz
- III. Gastro-intestinale Komplikationen in Korrelation zu Grad und Dauer der Azotämie
- IV. Gastro-intestinale Komplikationen in Korrelation zu Alter und Geschlecht azotämischer Patienten
- V. Das Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen in Abhängigkeit von verschiedenen Grundleiden der Azotämie
- VI. Gastro-intestinale Komplikationen nach Dauerdialyse u. Nieren-Transplantation
- VII. Gastro-intestinale Komplikationen bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz
- VIII. Gastro-intestinale Komplikationen und Acidität des Magensaftes bei azotämischen Patienten.
- IX. Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantationen und ihre mögliche Auswirkung auf die Entstehung gastro-intestinaler Komplikationen
- X. Prognose bei akutem Nierenversagen und gastro-intestinalen Komplikationen
- XI. Prognose der gastro-intestinalen Komplikationen bei nierentransplantierten Patienten

D. Diskussion:

- I. Häufigkeit und Art gastro-intestinaler Komplikationen bei verschiedenen Formen der Niereninsuffizienz

- II. Häufigkeit und Art gastro-intestinaler Komplikationen bei Dauerdialyse und nach Nierentransplantationen
- III. Gastro-intestinale Komplikationen in Abhängigkeit zur Intensität und Dauer der Azotämie
- IV. Gastro-intestinale Komplikationen in Beziehung zu Alter und Geschlecht azotämischer Patienten
- V. Gastro-intestinale Komplikationen und Acidität des Magensaftes bei Urämikern und Transplantierten
- VI. Prognose bei transplantierten Patienten mit gastro-intestinalen Komplikationen
- VII. Prognose bei Patienten mit gastro-intestinalen Komplikationen nach akutem Nierenversagen

E. Zusammenfassung der Ergebnisse

A. Einleitung:

Physiologische Aspekte der Azotämie und ihre Auswirkung auf den Gesamtorganismus

Die Retention harnpflichtiger Substanzen zieht den gesamten Organismus in Mitleidenschaft und ruft schwerwiegende morphologische, funktionelle und psychische Veränderungen hervor. Wird die Funktionsfähigkeit des Nierenparenchyms aus irgendeinem Grund herabgesetzt und dadurch die glomeruläre Filtratmenge auf etwa 25 % der Norm vermindert, so werden Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und andere harnpflichtige Substanzen wie Phenole und aromatische Oxy-Säuren retiniert, und die Konzentration dieser Stoffe im Serum wächst. Da die insuffiziente Niere außerdem die Fähigkeit verloren hat, Elektrolyte, Wasser, Säuren und Basen entsprechend der Zufuhr auszuschcheiden, treten schwere Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt auf, und das Säure-Basen-Gleichgewicht verschiebt sich mit zunehmender Niereninsuffizienz mehr und mehr zu acidiotischen Seite. Die Alkalireserve vermindert sich, es entsteht ein Basendefizit, und der pH-Wert sinkt ab.

Daß bei derartigen Störungen auch andere Organe des Organismus geschädigt werden können, ist verständlich.

Neben der urämischen Pericarditis, pulmonalen Erkrankungen wie dem Lungenödem und dem Pleuraerguß, der urämischen Neuropathie und der urämischen Arthritis werden besonders auch Magen-Darm-Erkrankungen wie Ulcera, Blutungen und insbesondere die urämische Gastritis als Folge der Retention harnpflichtiger Substanzen im Blut genannt.

Über die Beziehung zwischen Azotämie und dem Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen gibt uns die Frage nach den ur-

sächlichen Zusammenhängen keine eindeutige Antwort. Weitere Aufschlüsse könnte die Frage nach der Häufigkeit und Art der gastro-intestinalen Komplikationen bei Niereninsuffizienz, ihre Korrelation zu Alter und Geschlecht der Patienten, ihre Abhängigkeit von der Serumkonzentration der retinierten harnpflichtigen Substanzen und von der Dauer der Azotämie und ihr Auftreten bei verschiedenen Grundleiden geben. Um außerdem festzustellen, inwieweit die gastro-intestinale Komplikationshäufigkeit mit der Therapie der Dauerdialyse und Nierentransplantation unter Berücksichtigung der vorbereitenden Operationen der Acidität des Magensaftes und vor allem der Medikation dieser Patientengruppe in Zusammenhang steht, untersuchten wir die Krankheitsverläufe von 880 azotämischen Patienten aus einem Krankengut der I. Münchener Universitäts-Klinik aus den Jahren 1962 - 1968 (im Hinblick auf oben angegebene Fragestellung).

Zu den gastro-intestinalen Komplikationen wurden gezählt alle Magen-Darm-Blutungen, nicht blutende Entzündungen und Ulcera des Magendarmkanals nur, wenn sie pathologisch anatomisch gesichert werden konnten. Nicht berücksichtigt wurden alle Hepatopathien, die im weiteren Sinne ja auch zu den gastro-intestinalen Komplikationen zählen. Die allen röntgenologisch diagnostizierten Ulcera wurden nicht berücksichtigt.

B. Methodik

Von 1797 Patienten mit Nierenleiden der I. Medizinischen Universitätsklinik München ermittelten wir aus den Jahren 1962 - 1969 = 880 Patienten mit Niereninsuffizienz. Außerdem erfaßten wir (in dem Zeitraum von November 1963 bis Januar 1971) 96 Patienten, die in einem Dauerdialyseverfahren behandelt wurden, und 55 Patienten, bei denen Nierentransplantationen vorgenommen wurden.

Die Krankheitsverläufe dieser Patienten untersuchten wir im Hinblick auf die Entstehung gastro-intestinaler Komplikationen bei einer Azotämie, wobei neben Magen-Darm-Blutungen, Ulcera und Erosionen des Magen-Darm-Traktes mitgezählt wurden, wenn sie pathologisch-anatomisch verifiziert werden konnten. Gastro-intestinale Komplikationen, die schon vor Beginn der Azotämie bestanden, wurden nicht erfaßt.

Wir unterteilten das Kollektiv niereninsuffizienter Patienten in Gruppen mit leichter und schwerer Niereninsuffizienz, wobei wir als willkürlichen Grenzwert die Kreatininkonzentration im Serum von 10 mg % und die Harnstoffstickstoffkonzentration von 100 mg % zugrunde legten. Der Wert war ausschlaggebend, der zuletzt vor dem Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen gemessen wurde. In Grenzfällen wurde aus den vorher gemessenen Werten eine durchschnittliche Konzentration der harnpflichtigen Substanzen errechnet.

Außerdem unterschieden wir zwischen Patienten mit akutem Nierenversagen und chronischer Niereninsuffizienz und stellten das Kollektiv der Dauerdialysepatienten dem der Transplantierten gegenüber.

Diese Patientengruppen verglichen wir miteinander im Hinblick auf die Häufigkeit und Art gastro-intestinaler Komplikationen.

Außerdem prüften wir, ob eine Korrelation besteht zwischen der Häufigkeit und Art der gastro-intestinalen Komplikationen und dem Grad ^{sowie} der Dauer der Azotämie.

Weiterhin untersuchten wir die Geschlechts- und Altersverteilung der gastro-intestinalen Komplikationen und ihr Auftreten nach den verschiedenen Grundleiden der Azotämie.

Zur Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen der Acidität des Magensaftes (bei niereninsuffizienten Patienten und bei Patienten mit einem Nierentransplantat) und dem Auftreten von gastro-intestinalen Komplikationen prüften wir die Magensäureverhältnisse mit dem Histalogtest, 15-mal bei Kranken mit chronischer Niereninsuffizienz und 13-mal bei Patienten mit einem Nierentransplantat.

Bei der Beurteilung der Aciditätsverhältnisse gingen wir von den HCL-Mittelwerten beim Histalogtest aus, die bei Männern für die Basissekretion mit $2,53 \pm 1,87$ m val/h und für die stimulierte Sekretion mit $23,00 \pm 6,66$ m val/h; bei Frauen für die Basissekretion mit $1,63 \pm 1,23$ m val/h und für die stimulierte Sekretion mit $16,60 \pm 5,39$ m val/h angegeben ist.

Um die Frage zu beantworten, inwieweit durch die Therapie mit Azathioprin, Prednisolon und Antilymphozytenserum bei Patienten mit einem Nierentransplantat die Entstehung gastro-intestinaler Komplikationen gefördert wird, errechneten wir die gesamte Dosis und Tagesmaximaldosis jedes der oben genannten Medikamente, die bei den einzelnen Patienten verabreicht wurden, aus den Krankheitsverläufen und prüften, in welchem Zeitraum diese Medikamente gegeben wurden.

Anschließend verglichen wir die errechneten Mittelwerte, die bei dem Kollektiv der transplantierten Patienten aus dem Zeitraum vom Beginn der Therapie bis zum Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen ermittelt wurden, mit denen der Patientengruppe, bei der nach der Transplantation keine Magen-Darm-Erkrankungen auftraten.

C. Retrospektive Statistik

1. Häufigkeit von gastro-intestinalen Komplikationen bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Unsere Untersuchungen ergaben, daß von 880 Patienten mit Niereninsuffizienz 112 Patienten (12,64 %) an gastro-intestinalen Komplikationen erkrankten. Um festzustellen, ob eine Relation besteht zwischen dem Grad der Azotämie und der Häufigkeit von Magen-Darm-Komplikationen, legten wir die Kreatininkonzentration im Serum von 10 mg % und die Harnstoffstickstoffkonzentration von 100 mg % als willkürlichen Grenzwert zwischen schwerer und leichter Azotämie zugrunde. Maßgebend war für unsere Untersuchungen jeweils der Wert, der zuletzt vor dem Auftreten der Magen-Darm-Komplikationen bei den Patienten gemessen wurde. In Grenzfällen wurde aus den vorher gemessenen Werten eine durchschnittliche Konzentration der harnpflichtigen Substanzen errechnet.

Wir kamen zu folgendem Ergebnis:

Von 568 Patienten mit leichter Azotämie traten bei 50 (8,8 %) Patienten Magen-Darm-Komplikationen auf. Bei den 312 Patienten mit Kreatininkonzentrationen im Serum über 10 mg % und Harnstoffstickstoffwerten über 100 mg % zählten wir 62 Patienten (19,9 %) mit gastro-intestinalen Komplikationen.

Anders sind die Verhältnisse, wenn man die Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen, die nach chronischer Niereninsuffizienz bzw. nach akutem Nierenversagen auftreten, miteinander vergleicht.

Von 594 Fällen mit chronischer Niereninsuffizienz fanden sich bei 66 Patienten (11,1 %) von 139 Fällen mit akutem Nierenversagen 15 Patienten (10,8 %) mit Blutungen bzw. Ulcerationen

im Magen-Darm-Trakt. (Bei der Signifikanzberechnung ist ein Unterschied nicht nachzuweisen, $p = 10 \%$)

Von November 1963 bis Januar 1971 wurden 96 Patienten in einem Dauerdialyseprogramm behandelt. Magen-Darm-Komplikationen fanden sich bei insgesamt 25 Patienten dieses Kollektivs (26 %), während von den 55 Patienten, die ein Nierentransplantat erhielten, 15 (27,2 %) gastro-intestinale Komplikationen zeigten.

II. Art der gastro-intestinalen Komplikationen bei Niereninsuffizienz

Um die Frage zu klären, ob bei verschiedenen Schweregraden der Niereninsuffizienz und verschiedenen Nephropathien bestimmte Magen-Darm-Komplikationen gehäuft auftreten, untersuchten wir ihre Art und Verteilung bei leichtem, schwerem, akutem und chronischem Nierenleiden, außerdem bei dauerdiagnostisierten und transplantierten Patienten, mit besonderem Hinblick auf blutende Magen-Darm-Komplikationen.

Von 139 Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes bei Patienten mit Niereninsuffizienz bluteten 75 (54,0 %), während 64 (46 %) nicht blutende gastro-intestinale Komplikationen waren. Die zahlenmäßige Verteilung der einzelnen Erkrankungen sah folgendermaßen aus:

Magen-Darm-Blutungen ges.	75
nicht blutende gastro-intestinale Komplikationen:	
Ulcus duodeni	29
Ulcus ventriculi	17
Entzündungen des Magen-Darm-Traktes	18

Bei dem Vergleich der Magen-Darm-Komplikationen in den Patientenkollektiven mit leichter und schwerer (Kreatinin i.S. $> 10 \text{ mg \%}$ - H-st-N $> 100 \text{ mg \%}$) Niereninsuffizienz stellte sich heraus, daß Magen-Darm-Blutungen in 2,6 % (15 von 568 Patienten) der Fälle mit leichter, dagegen aber in 11,5 % der Fälle (37 von 312 Patienten) bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz auftraten.

Blutende gastro-intestinale Komplikationen sind mit einem Anteil von 59,7 % an allen in dem Kollektiv mit schwerer Niereninsuffizienz vorkommenden gastro-intestinalen Komplikationen wesentlich häufiger als Magen-Darm-Blutungen des Kollektivs mit leichter Azotämie, die mit 30,0 % errechnet wurden. (Der Unterschied ist bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,01$ gesichert) Diese Zahlen lassen vermuten, daß die Blutungsneigung mit der Intensität der Azotämie zunimmt.

Die nichtblutenden Ulcera beider Gruppen verteilen sich wie folgt:

	<u>leichte Azotämie</u>	<u>schwere Azotämie</u>
Ulcus ventriculi	5	4
Ulcus duodeni	13	5

Bezüglich der Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen waren bei den Patienten mit chronischer bzw. akuter Niereninsuffizienz keine wesentlichen Unterschiede festzustellen. Betrachtet man aber die Verteilung der einzelnen Magen-Darm-Erkrankungen in diesen Gruppen, so fällt auf, daß Magen-Darm-Blutungen prozentual gesehen bei akutem Nierenversagen häufiger auftreten als bei chronischer Niereninsuffizienz; denn von 139 Patienten der ersten Gruppe fanden sich bei 13 Patienten (9,4 %) Blutungen im Magen-Darm-Trakt, im Gegensatz zu 29 von 594 Patienten der zweiten Gruppe (4,8 %).

Gastro-intestinale Komplikationen bei akutem Nierenversagen sind nach unserer Untersuchung in 86,6 % der Fälle (13/15) Blutungen. Sämtliche Gastroduodenalulcera in diesem Patientenkollektiv bluteten, und es fanden sich unter den 15 Patienten mit Magen-Darm-Komplikationen nur 2 Patienten, bei denen der pathologisch-anatomische Befund nicht blutende Gastroenteritiden ergab.

Die Tatsache aber, daß in nahezu allen Fällen mit akutem Nierenversagen eine schwere Azotämie auftrat, während die Gruppe mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichsweise mehr Fälle mit geringerer Azotämie beinhaltet, läßt die Frage aufkommen, ob nicht die im ganzen höhere Konzentration harnpflichtiger Substanzen bei der Gruppe mit akutem Nierenversagen die größere Blutungsbereitschaft bedinge, was möglicherweise auch durch die häufigere Dialyse mit der vermehrten Heparinisierung erklärt werden könnte. Um diese Frage zu beantworten, wählten wir aus beiden Gruppen (akutes und chron. Nierenleiden) nur die Fälle aus, bei denen eine schwere Azotämie bestand, und untersuchten sie im Hinblick auf blutende gastro-intestinale Komplikationen. Magen-Darm-Blutungen traten auf in dem Kollektiv mit chronischer Niereninsuffizienz bei 22 von 173 Patienten (12,7 %) im Gegensatz zu 9,4 % der Patienten mit akutem Nierenversagen.

Diese Vergleichswerte verleiten dazu, neben der Intensität auch die Dauer der Azotämie als Ursache gesteigerter Blutungsneigung gastro-intestinaler Komplikationen zu sehen.

Die Verteilung der nicht blutenden gastro-intestinalen Komplikationen innerhalb der Gruppe mit chronischer Niereninsuffizienz sieht folgendermaßen aus:

Ulcus ventriculi	7
Ulcus duodeni	11
Gastroenteritiden	16

Von den 96 Patienten des Dauerdialyseprogrammes litten 19 an Blutungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes (19,7 %).

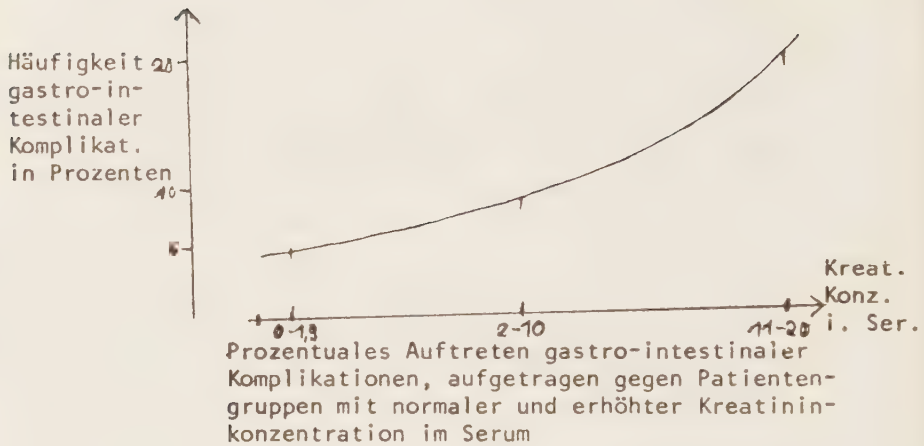
10 dieser Blutungen waren so massiv, daß operativ eingegriffen werden mußte. In den anderen Fällen war die Blutung weniger stark und konnte unter konservativer Therapie gestillt werden. Neben den Magen-Darm-Blutungen wurden noch 3 Ulcera duodeni, 1 Ulcus ventriculi, 1 Gastritis und Gastroduodenitis diagnostiziert.

Die Art der gastro-intestinalen Komplikationen bei dem Kollektiv der transplantierten Patienten unterschied sich nicht wesentlich von der der Dauerdialysepatienten. Bei 12 von 15 Patienten kam es zu Magen-Darm-Blutungen. Magen-Darm-Blutungen unterschiedlicher Intensität fanden sich bei 21,8 % (12 von 55) der Patienten. Außerdem beobachteten wir ein nicht blutendes Ulcus ventriculi, und zwei pathologisch-anatomische Untersuchungen ergaben eine Gastritis und eine Gastroduodenitis.

III. Gastro-intestinale Komplikationen in Korrelation zu Grad und Dauer der Azotämie

Die Frage, ob eine Korrelation besteht zwischen der Häufigkeit der gastro-intestinalen Komplikationen und dem Grad der Azotämie, wurde oben schon teilweise beantwortet.

Von 568 Patienten mit Harnstoffstickstoffwerten unter 100 mg % und Kreatininwerten im Serum unter 10 mg % bekamen 50 Patienten (8,8 %) gastro-intestinale Komplikationen. Im Vergleich dazu fanden wir eine deutliche Zunahme der Komplikationen auf 19,9 % (62 von 312 Patienten) in der Patientengruppe mit schwerer Azotämie.



Die Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen bei Nierenkranken unter steigender Intensität der Azotämie sah folgendermaßen aus:

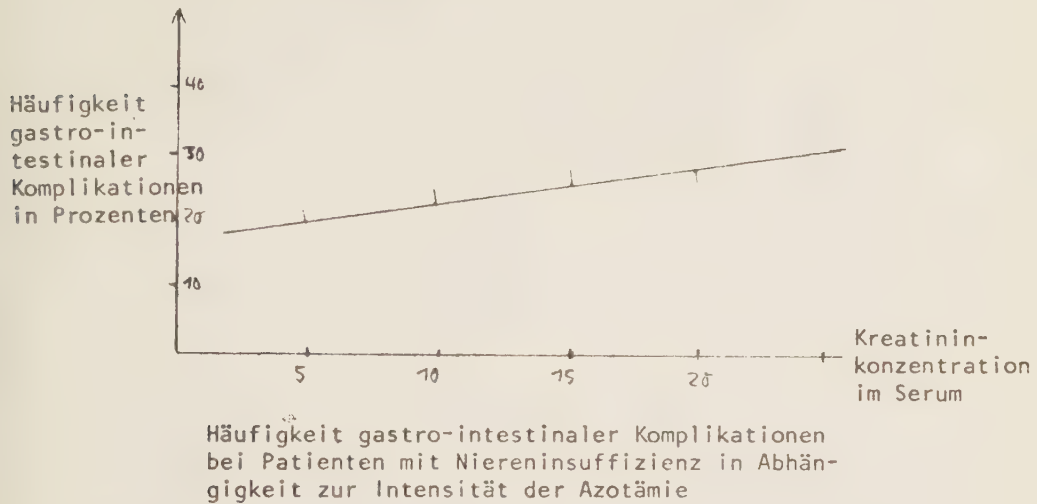
20,5 % (23/112) aller gastro-intestinalen Komplikationen traten auf unter einer Harnstoff-N-Konzentration bis 50 mg % bzw. einem Kreatininwert/S. bis 5 mg %;

24,1 % (27/112) aller gastro-intestinalen Komplikationen traten auf unter einer Harnstoff-N-Konzentration bis 100 mg % bzw. einem Kreatininwert/S. bis 10 mg %;

26,8 % (30/112) aller gastro-intestinalen Komplikationen traten auf unter einer Harnstoff-N-Konzentration bis 150 mg % bzw. einem Kreatininwert/S. bis 15 mg %;

28,6 % (32/112) aller gastro-intestinalen Komplikationen traten auf unter einer Harnstoff-N-Konzentration bis über 200 mg % bzw. einem Kreatininwert/S. über 20 mg %.

Aus der Berechnung wird deutlich, daß die prozentuale gastro-intestinale Komplikationshäufigkeit mit wachsender Intensität der Azotämie fast linear wächst.



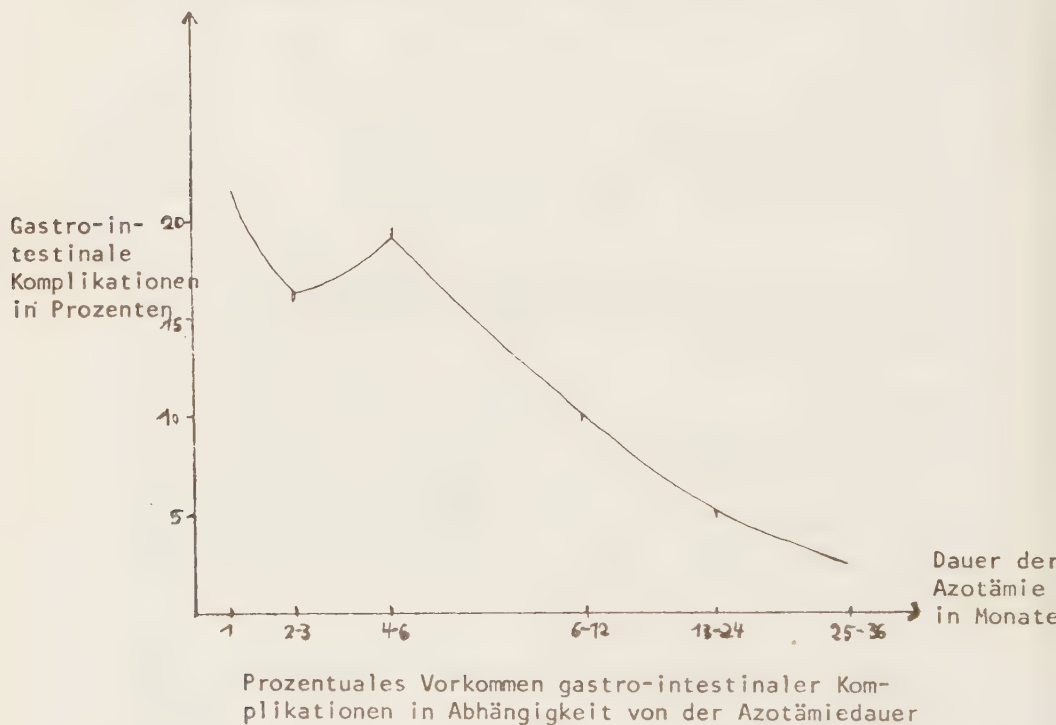
Bemerkenswert ist auch, daß von den 62 gastro-intestinalen Komplikationen, die nach schwerer Azotämie auftraten, 59,7 % (37 von 62 Patienten) Magen-Darm-Blutungen waren, während bei dem Vergleichskollektiv mit leichter Azotämie nur 30 % (15 von 50 gastro-intestinalen Komplikationen) Blutungen gezählt werden konnten.

Die nicht blutenden gastro-intestinalen Komplikationen beider Gruppen verteilten sich wie folgt:

	<u>leichte Azotämie</u>	<u>schwere Azotämie</u>
Ulceri ventriculi	5	2
Ulceri duodeni	13	2
Gastroenteritiden	13	15

Um festzustellen, ob und welchen Einfluß die Dauer der Azotämie auf die Entstehung und Art gastro-intestinaler Komplikationen hat, errechneten wir anhand der Krankheitsverläufe unserer Patienten die Zeit vom Beginn der Azotämie bis zum Auftreten der Magen-Darm-Komplikationen.

21,4 % der gastro-intestinalen Komplikationen traten auf während einer einmonatigen Azotämiedauer, 16,3 % im zweiten und dritten Monat, 19,4 % zwischen dem dritten und sechsten Monat, 10,2 % im 2. Halbjahr, 5,1 % im 2. Jahr und 3,0 % im 3. Jahr nach Azotämiebeginn. (Bei den restlichen gastro-intestinalen Komplikationen ist wegen der z.T. langen Krankheitsverläufe eine exakte Bestimmung nicht möglich.)



57,1 % der gastro-intestinalen Komplikationen treten bereits innerhalb der ersten 6 Monate und 67,3 % innerhalb des ersten Jahres der Azotämie auf. Die Patienten sind also in den ersten 6 Monaten der Azotämie besonders gefährdet, während nach einjähriger Azotämiedauer das Komplikationsrisiko deutlich abfällt.

Eine direkte Korrelation zwischen der Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen und der Dauer der Azotämie ist auf den ersten Blick nicht zu erkennen.

Eine isolierte Betrachtung der Azotämiedauer bleibt unbefriedigend, solange nicht die gleichzeitige Intensität der Azotämie berücksichtigt wird. Deshalb errechneten wir die durchschnittliche Azotämiedauer bis zum Auftreten der gastro-intestinalen Komplikationen bei Patienten mit durchschnittlicher Retention harnpflichtiger Substanzen. Bei durchschnittlichen Kreatininwerten im Serum bis 5 mg % traten durchschnittlich nach etwa 42,3 Monaten gastro-intestinale Komplikationen auf. (Dieser Wert dürfte nicht ganz genau sein, da sich die z.T. langen Krankheitsverläufe nicht immer ganz exakt verfolgen ließen.)

Nach Kreatininwerten im Serum bis 10 mg % und Harnstoffstickstoffwerten bis 100 mg % verkürzte sich die durchschnittliche Azotämiedauer, bis gastro-intestinale Komplikationen auftraten, auf 18,2 Monate, bei Kreatininwerten im Serum bis 15 mg % und Harnstoffstickstoffwerten bis 150 mg % auf 9,1 Monate und bei schwerster Azotämie mit Kreatininwerten im Serum über 15 mg % und Harnstoffstickstoffwerten über 150 mg % auf 7,4 Monate.

Der plötzliche Beginn einer hochgradigen Azotämie scheint die Zeit bis zum Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen wesentlich zu verkürzen. Bei akutem Nierenversagen errechneten wir eine durchschnittliche Azotämiedauer, bis gastro-intestinale Komplikationen auftraten, von nur 8,4 Tagen. Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings, daß in fast allen Fällen akuten Nierenversagens eine hochgradige Azotämie bestand, die schon durch ihre Intensität das schnellere Entstehen gastro-intestinaler Komplikationen begünstigt haben könnte.

Eine Abhängigkeit zwischen der Azotämiedauer und der Art gastro-intestinaler Komplikationen fanden wir nicht. Auch bei blutenden bzw. nicht blutenden gastro-intestinalen

Komplikationen waren die Durchschnittswerte annähernd gleich, und die Extremwerte erstreckten sich bei beiden Gruppen von einigen Tagen bis zur Azotämiedauer von einigen Wochen.

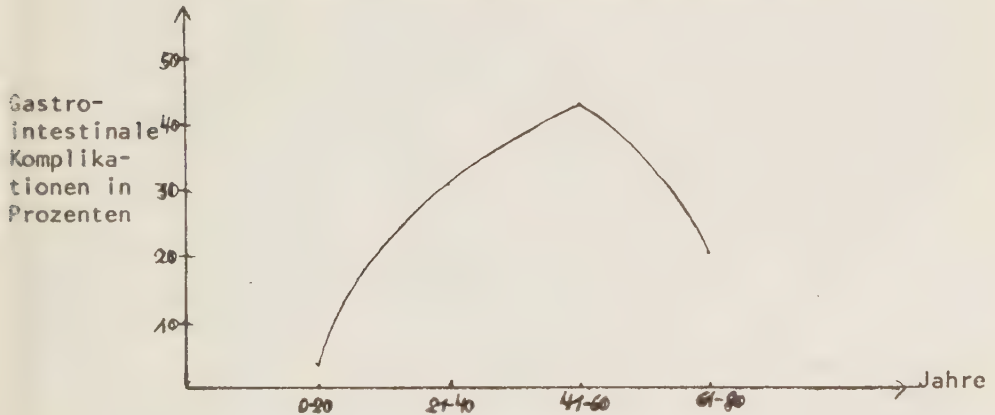
Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß die Dauer der Azotämie allein für die Entstehung und Art der gastro-intestinalen Komplikationen wohl von untergeordneter Bedeutung ist, daß aber bei größerer Intensität der Azotämie die Azotämiedauer bis zum Auftreten der gastro-intestinalen Komplikationen wesentlich verkürzt ist. Eine plötzlich eintretende hochgradige Azotämie scheint diesbezüglich einen besonders ungünstigen Effekt zu haben.

IV. Gastro-intestinale Komplikationen in Korrelation zu Alter und Geschlecht azotämischer Patienten

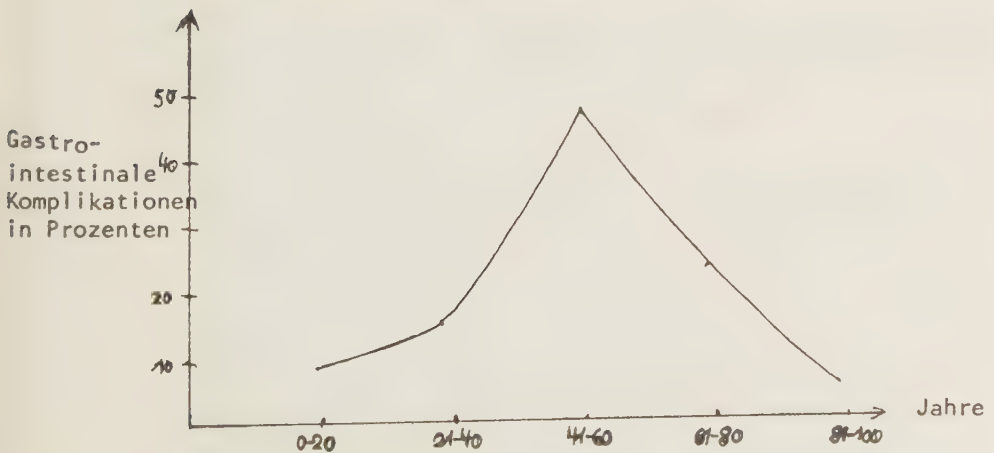
Welchen Einfluß das Alter und Geschlecht der azotämischen Patienten auf gastro-intestinale Komplikationshäufigkeit haben, untersuchten wir bei insgesamt 67 Männern und 45 Frauen. Es zeigte sich, daß bei beiden Geschlechtern zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr die Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen am größten ist. Im einzelnen sieht die Verteilung folgendermaßen aus:

Bei insgesamt 67 Männern traten 3,5 % der gastro-intestinalen Komplikationen im 1. und 2. Lebensjahrzehnt auf. Im 3. und 4. Lebensjahrzehnt waren es 32 %. Zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr liegt der Häufigkeitsgipfel gastro-intestinaler Komplikationen mit 43,5 %, und zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr traten gastro-intestinale Komplikationen in einer Häufigkeit von 21 % auf.

Bei insgesamt 45 Frauen fanden sich bis zu einem Alter von 20 Jahren 8,5 % der gastro-intestinalen Komplikationen. Bis zum 40. Lebensjahr zählten wir 15,3 %. Die meisten gastro-intestinalen Komplikationen, nämlich 47,5 %, traten auch bei den Frauen in der 5. und 6. Dekade auf. Zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr kamen 23,7 % und in der 9. und 10. Dekade 5,1 % der gastro-intestinalen Komplikationen vor.



Prozentuale Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen, gemittelt über je zwei Lebensjahrzehnte bei azotämischen Patienten



Prozentuale Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen, gemittelt über je zwei Lebensjahrzehnte bei azotämischen Patientinnen

Daß bestimmte Magen-Darm-Komplikationen bei azotämischen Patienten in einem bestimmten Alter gehäuft vorkommen, ließ sich in unseren Untersuchungen nicht feststellen. Die einzelnen Magen-Darm-Erkrankungen verteilten sich gleichmäßig auf alle Lebensalter der Patienten.

Die Verteilung der gastro-intestinalen Komplikationen bei den Geschlechtern läßt erkennen, daß blutende gastro-intestinale Komplikationen prozentual gesehen bei Frauen ungleich häufiger sind als bei Männern. (Der Unterschied ist bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,01$ gesichert.)

Geht man von der Anzahl der Magen-Darm-Komplikationen aus, so läßt sich sagen, daß von insgesamt 80 gastro-intestinalen Komplikationen bei azotämischen Männern 43,8 %, also 35, bluteten. Die nicht blutenden verteilten sich folgendermaßen: Gastritiden 16, Ulcus duod. 11, Ulcus ventriculi 7, Enteritiden und Colitiden 11.

Bei den azotämischen Frauen fanden sich bei insgesamt 59 Magen-Darm-Erkrankungen 40 Magen-Darm-Blutungen (67,8 %). Die restlichen, nicht blutenden gastro-intestinalen Komplikationen verteilten sich wie folgt: Ulcus duodeni 7, Gastritiden 6, Ulcus ventriculi 4, Enteritiden und Colitiden 2. Auffallend ist, daß bei beiden Geschlechtern die Anzahl der Ulcera duodeni die der Ulcera ventriculi übersteigt.

Bei Männern bilden 11 nicht blutende und 4 blutende Ulcera duodeni insgesamt 18,75 % und die 7 nicht blutenden und 2 blutenden Ulcera ventriculi insgesamt 11,25 % der bei den Männern vorkommenden gastro-intestinalen Komplikationen.

Auch bei den Frauen wurden nach Magen-Darm-Blutungen am häufigsten Ulcera diagnostiziert. 7 nicht blutende und 7 blutende Ulcera duodeni bilden 23,7 % und je 4 blutende und 4 nicht blutende Ulcera ventriculi 13,6 % der Magen-Darm-Erkrankungen bei azotämischen Frauen.

Das Durchschnittsalter der an Ulcera ventriculi und duodeni leidenden azotämischen Männer liegt in unserem Kollektiv bei 43,8 Jahren, das der Frauen bei 39,0 Jahren. Die aus unserem Kollektiv von 880 azotämischen Patienten errechnete Ulcerhäufigkeit liegt bei 5,2 %. Hierzu muß aber gesagt werden, daß dieser Wert nur die eindeutig diagnostizierten Ulcera beinhaltet, während viele Ulcera und Erosionen, die sich wohl hinter den meisten Magen-Darm-Blutungen verbergen, nicht mitgezählt wurden.

V. Das Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen in Abhängigkeit von verschiedenen Grundleiden der Azotämie

Die Betrachtung der Grundleiden, nach denen bei azotämischen Patienten gastro-intestinale Komplikationen auftreten, ergibt folgendes Bild:

40,6 % der Magen-Darm-Komplikationen traten nach einer Glomerulonephritis auf. Fast die Hälfte aller nach Glomerulonephritiden auftretenden gastro-intestinalen Komplikationen waren Magen-Darm-Blutungen (26 von 56 = 45,5 %). Von den 37 nach Pyelonephritiden auftretenden Magen-Darm-Erkrankungen bluteten 38 %. 15-mal wurde bei dieser Gruppe ein Ulcus diagnostiziert. 8,3 % der gastro-intestinalen Komplikationen wurden bei der Diagnose Schockniere gefunden. Bemerkenswert ist, daß alle Patienten Magen-Darm-Blutungen aufwiesen, bei denen sich nach einer Schockniere gastro-intestinale Komplikationen einstellten.

Unter den 6 gastro-intestinalen Komplikationen, die bei einer interstitiellen Nephritis auftraten, waren 5 Magen-Darm-Blutungen.

Nach einem nephrotischen Syndrom traten 2,2 % der bei azotämischen Patienten vorkommenden gastro-intestinalen Komplikationen auf. Ob und inwieweit diese durch die bei einigen Patienten durchgeführte Prednisolontherapie hervorgerufen wurden, läßt sich nicht sagen. Nach der Diagnose Schrumpfniere waren es 6 %.

Der Rest der Magen-Darm-Komplikationen verteilt sich auf Nephritiden, die nicht eindeutig einer bestimmten Gruppe zugeordnet werden konnten. In keiner dieser Gruppen konnte, abgesehen von Magen-Darm-Blutungen, eine bestimmte gastro-intestinale Komplikation gehäuft nachgewiesen werden. Vielmehr entsprach das Verhältnis der gastro-intestinalen Komplikationen zueinander in den einzelnen Gruppen dem des Gesamtkollektivs.

Die Magen-Darm-Anamnese war mit Ausnahme von 14 bei allen azotämischen Patienten mit gastro-intestinalen Komplikationen unauffällig. Von diesen 14 traten bei 4 Patienten die gleichen Magen-Darm-Beschwerden, die bereits abgeheilt waren, bei der Retention harnpflichtiger Substanzen wieder auf.

Drei Patienten, die sich schon vor Beginn des Nierenleidens einer Magenresektion unterzogen hatten, bekamen während der Niereninsuffizienz Magenblutungen. Bei den restlichen 7 Patienten traten während der Azotämie die früher schon abgeheilten Magen-Darm-Erkrankungen z.T. verstärkt wieder auf, was sich zumeist an Blutungen zeigte (s. Tabelle).

Gastro-intestinale Komplikationen

<u>anamnestisch</u>	<u>während der Azotämie</u>
Ulcus duodeni	Magen-Darm-Blutungen
Ulcus ventriculi	Magenblutungen
Ulcus duodeni	Ulcus duodeni und Gastritis
Colitis	Darmblutung
Ulcus ventriculi	Ulcus ventr. blut. und Ulc. duodeni
Gastroduodenitis	Ulcus duodeni
Ulcus ventriculi	Magen-Darm-Blutung

Aufgrund dieser Ergebnisse läßt sich abschließend sagen, daß nach belasteter Vorgeschichte gastro-intestinale Komplikationen während einer Azotämie nicht nur in den meisten Fällen rezidivieren, sondern z.T. sogar schwerere Verläufe zeigten.

VI. Gastro-intestinale Komplikationen nach Dauerdialyse und Transplantation

Was die Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen bei Dauerdialyse-Patienten und Transplantierten betrifft, so ist ein wesentlicher Unterschied nicht festzustellen. Bei Dauerdialyse-Patienten fanden sich bei 26 % (von 96 Patienten 25), bei den Transplantierten bei 27 % (von 55 Patienten 15) gastro-intestinale Komplikationen.

Bei beiden Gruppen überwiegen die gastro-intestinalen Blutungen. 19 der 25 gastro-intestinalen Komplikationen bei Dialysepatienten sind Blutungen (76,4 %), bei den Transplantierten sind es 12 von 15 = 80 %. Bedrohliche Blutungen zählten wir unter Dauerdialysetherapie in 10,4 %, nach Transplantationen in 10,9 % der Fälle. Etwa 2/3 aller bedrohlichen Blutungen

(7 von 10) der Dialyse-Patienten konnten beherrscht werden, während 50 % der massiven gastro-intestinalen Blutungen bei transplantierten Patienten zum Tode führten (3 von 6 Blutungen). 3,1 % der Dialysepatienten verstarben an einer gastro-intestinalen Blutung, bei den Transplantierten waren es 5,3 % der Patienten. Hieraus wird ersichtlich, daß die Blutungshäufigkeit bei beiden Kollektiven in etwa gleich ist, die Mortalität blutender gastro-intestinaler Komplikationen bei den transplantierten Patienten jedoch größer ist.

Außerdem war festzustellen, daß bei der ersten Gruppe die gastro-intestinalen Komplikationen durchschnittlich 2 Monate nach Dialysebeginn auftraten.

Nach Transplantation war die Zeitspanne bis zum Auftreten der gastro-intestinalen Komplikationen aber nicht wesentlich länger. Wir errechneten einen Durchschnittswert von 9 Wochen mit einem kleinen Unterschied bei den Geschlechtern. Bei den transplantierten Männern waren gastro-intestinale Komplikationen nach 2,5 Monaten, bei den Frauen nach 2 Monaten, in Erscheinung getreten.

Im Hinblick auf das Durchschnittsalter lassen sich diese beiden Patientengruppen nur schlecht vergleichen, da das Kollektiv der Transplantierten fast ausschließlich von jungen Patienten gebildet wird - Durchschnittsalter der transplantierten Männer 33,7 Jahre; - Durchschnittsalter der transplantierten Frauen 28,2 Jahre -, während in der Gruppe der Dauerdialysepatienten alle Altersstufen vertreten sind.

Bei der Geschlechtsverteilung der an gastro-intestinalen Komplikationen erkrankten Patienten fanden sich Parallelen in beiden Gruppen:

Von 60 männlichen Dauerdialysepatienten erkrankten 18 (30 %) an gastro-intestinalen Komplikationen, von den 36 transplantierten Männern waren es 11 (30,6 %).

Ein gleicher Prozentsatz fand sich auch bei den weiblichen Patienten beider Gruppen.

Von 36 Dauerdialysepatienten erkrankten 7 (19,4 %), während von 19 transplantierten Frauen 4 (21 %) an gastro-intestinalen Komplikationen erkrankten.

Vergleicht man die Magen-Darm-Anamnese der Dauerdialysepatienten mit der der Transplantierten, so fällt auf, daß bei der ersten Gruppe alle schon erfolgreich behandelten Magen-Darm-Erkrankungen während der Dauerdialysetherapie wieder auftraten. Magen-Darm-Blutungen, bei 5 Patienten erfolgreich behandelt, traten während der Dauerdialysetherapie wieder auf.

Bei 9 transplantierten Patienten mit Magen^u-Darm-Geschwüren oder -Blutungen in der Anamnese waren vor der Transplantation Magenresektionen durchgeführt worden. Nur bei 2 Patienten traten nach der Transplantation blutende Ulcera auf (1 Ulcus duodeni nach B II und Duodenotomie, 1 Ulcus ventriculi nach B I). Alle anderen Patienten litten auch nach der Transplantation nicht an gastro-intestinalen Komplikationen.

Die Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen ist bei Dauerdialyse und transplantierten Patienten prozentual gesehen in etwa gleich. In beiden Kollektiven überwiegen Magen-Darm-Blutungen.

Die Mortalität blutender gastro-intestinaler Komplikationen ist bei den transplantierten Patienten größer.

Nach Dialysebeginn bzw. Transplantation ist der Zeitraum bis zum Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen fast gleich.

Die prozentuale Verteilung gastro-intestinaler Komplikationen bei den Geschlechtern zeigt ebenfalls keinen Unterschied.

Bei entsprechender Anamnese durchgeführte vorbereitende Operationen wie Magenresektion kommt bei der Verhütung von gastro-intestinalen Komplikationen nach der Transplantation eine große Bedeutung zu.

VII. Gastro-intestinale Komplikationen bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz

Das prozentuale Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen nach akutem Nierenversagen bzw. chronischer Niereninsuffizienz ist fast gleich, nämlich 10,8 % bzw. 11,1 %.

Von großem Unterschied ist jedoch die Art der gastro-intestinalen Komplikationen in den obengenannten Gruppen. Während 82,3 % der gastro-intestinalen Komplikationen bei akutem Nierenversagen als eine Magen-Darm-Blutung auftrat, fanden sich als Blutung bei chronischer Niereninsuffizienz 44 % der gastro-intestinalen Komplikationen.

Bei der Betrachtung dieser Zahlen könnte der Eindruck vermittelt werden, daß der hohe Prozentsatz der gastro-intestinalen Blutungen nach ^{akutem} Nierenversagen allein auf die hohe Konzentration harnpflichtiger Substanzen zurückzuführen ist.

Aber auch wenn man aus beiden Kollektiven nur die Fälle mit schwerer Azotämie auswählt und im Hinblick auf die Art der gastro-intestinalen Komplikationen untersucht, findet sich immer noch ein deutlicher Unterschied. 59,3 % der gastro-intestinalen Komplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz mit schwerer Azotämie waren Blutungen, dagegen stellten sich 91,7 % der gastro-intestinalen Komplikationen bei akutem Nierenversagen und schwerer Azotämie als Magen-Darm-Blutungen dar.

Alle Ulcera bei akutem Nierenversagen bluteten. Von den nicht blutenden gastro-intestinalen Komplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz waren 11,5 % Ulceraventriculi, 16,6 % Ulceraduodeni, 17,7 % Gastritiden, 7,3 % Enteritiden.

Die durchschnittliche Azotämiedauer, bis gastro-intestinale Komplikationen auftreten, ist bei den Kollektiven mit akuter bzw. chronischer Niereninsuffizienz sehr unterschiedlich.

Bei akutem Nierenversagen beträgt sie durchschnittlich 8,4 Tage. Die Extremwerte liegen bei 30 bzw. 3 Tagen. Dagegen ist die Azotämiedauer bis zum Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz bedeutend länger. Sie muß außerdem in Abhängigkeit zum Schweregrad der Azotämie gesehen werden. Bei leichter Niereninsuffizienz, d.h. bei Kreatininwerten bis zu 5 mg %, errechneten wir eine durchschnittliche Azotämiedauer bis gastro-intestinale Komplikationen auftraten, von 42,3 Monaten. (Dieser Wert könnte geringe Ungenauigkeiten beinhalten, da sich die z.T. langen Krankheitsverläufe in einigen Fällen nicht ganz exakt verfolgen ließen)

Gastro-intestinale Komplikationen traten bei Kreatininwerten bis 10 mg % durchschnittlich nach 18,2-monatiger Azotämie-

dauer auf. Die Azotämiedauer verkürzte sich bei Kreatininwerten von etwa 10 mg % bis 15 mg % auf 9,1 Monate, bei schwerster Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten über 15 mg % auf 7,4 Monate, bis gastro-intestinale Komplikationen auftraten.

Von den 15 Patienten mit gastro-intestinalen Komplikationen bei akutem Nierenversagen starben 7 an gastro-intestinalen Blutungen. Bei 12 von 66 Patienten mit gastro-intestinalen Komplikationen nach chronischer Niereninsuffizienz war eine gastro-intestinale Blutung die Todesursache.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das prozentuale Vorkommen gastro-intestinaler Komplikationen bei akutem Nierenversagen bzw. bei chronischer Niereninsuffizienz ungefähr gleich ist.

Magen-Darm-Blutungen finden sich wesentlich häufiger nach akutem Nierenversagen.

Die Azotämiedauer, bis gastro-intestinale Komplikationen auftreten, ist bei akutem Nierenversagen deutlich kürzer.

Die Mortalität blutender gastro-intestinaler Komplikationen ist größer bei akutem Nierenversagen.

VIII. Gastro-intestinale Komplikationen und Acidität des Magensaftes bei azotämischen Patienten

Um festzustellen, welche Bedeutung der Acidität des Magensaftes azotämischer Patienten bei der Entstehung von gastro-intestinalen Komplikationen zukommt, prüften wir die Magen-

säureverhältnisse mit dem Histalogtest, und zwar 15-mal bei Kranken mit chronischer Niereninsuffizienz, 13-mal bei transplantierten Patienten.

Gemessen an den HCL-Mittelwerten beim Histalogtest, die bei Männern für die Basissekretion in m val/h $2,53 \pm 1,87$ und für die stimulierte Sekretion $23,00 \pm 6,66$ m val/h, bei Frauen für die Basissekretion $1,63 \pm 1,23$ und für die stimulierte Sekretion $16,60 \pm 5,39$ m val/h angegeben ist, ergab sich, daß die Basissekretion insgesamt dreimal erhöht und fünfmal erniedrigt war. Die stimulierte Sekretion wurde zweimal erhöht gefunden. Die übrigen Patienten zeigten normale Säurewerte.

Folgende Tabelle verdeutlicht, nach welchen Magensäurewerten die gastro-intestinalen Komplikationen dieses Patientenkollektivs auftraten:

Basissekretion	stimulierte Sekretion	Vol	G-I-K
		cc	
1,86 m val/h	13,76 m val/h	126	Ma-Da-Blutung
0,71 m val/h	36,11 m val/h	417	Ma-Da-Blutung
1,62 m val/h	6,19 m val/h	77,5	blut. Ulcus duodeni
0,13 m val/h	5,78 m val/h	80,5	blut. Ulcus duodeni
	51,0 m val/h	420	Magenperforation
	6,5 m val/h	152	Ma-Da-Blutung
7,54 m val/h	19,41 m val/h	211	Gastritis
0,44 m val/h	17,24 m val/h	170	Ma-Da-Blutung
total: 22,7	max. Konzentration d. freien HCl 140	213	Ma-Da-Blutung

Eine Magen-Darm-Blutung und eine Magenperforation fanden sich bei zwei Kranken mit vermehrter stimulierter Säuresekretion, eine Gastritis trat auf bei erhöhter Basissekretion, während die stimulierte Sekretion im Normbereich lag. Die übrigen

5 Magen-Darm-Erkrankungen konnten diagnostiziert werden trotz normaler bzw. sogar verminderter Säuresekretion. Eine Magen-Darm-Blutung bestand bei normalen Säurewerten des Magensaftes. Eine gastro-intestinale Blutung fanden wir bei gleichzeitiger verminderter stimulierter Sekretion, eine bei verminderter Basissekretion und normaler stimulierter Sekretion. Eigenartigerweise traten blutende Duodenalgeschwüre trotz verminderter Säuresekretion in zwei Fällen auf.

Es läßt sich also sagen, daß lediglich in 3 von 8 Fällen eine vermehrte Säuresekretion zur Entstehung von gastro-intestinalen Komplikationen mit beigetragen haben könnte. Offenbar ist gestörten Magensäureverhältnissen bei der Ulcus- oder Blutungsgeñese des Magen-Darm-Traktes nur eine untergeordnete Bedeutung beizumessen. Eine Aciditätsmessung nach einer Magenresektion nach B I ergab ein Abfallen der Magensäurewerte nach der Operation in den hypoaciden Bereich.

Die in der Literatur häufig aufgestellte These, daß eine Steroidmedikation die Magensäuresekretion steigern, fanden wir in unserem Patientenkollektiv nicht bestätigt. Von 13 Patienten zeigten nur 3 nach einer Steroidmedikation eindeutig hyperacide Magensäurewerte. Bei einer Patientin lag lediglich die stimulierte Sekretion über dem Normbereich. Nach einem Ausgangswert für die stimulierte Sekretion von 35,6 val/h senkte sich dieser Wert trotz Verabreichung von Steroiden auf 26,51 m val/h, womit er jedoch noch immer über der Norm liegt.

IX. Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantationen und ihre mögliche Auswirkung auf die Entstehung gastro-intestinaler Komplikationen

Neben der Hyperacidität des Magensaftes sind aber noch andere Faktoren zu berücksichtigen, die die Entstehung von Magen-Darm-Erkrankungen begünstigen könnten. Diesbezüglich ist das Augenmerk besonders auf Medikamente zu richten, die gerade bei den nierentransplantierten Patienten manchmal in hoher Dosierung gegeben werden müssen, wie die Immunsuppressiva Azathioprin, Actinomycin, ALS, die durch eine Hemmung der zellulären Antikörperbildung Immunreaktionen unterdrücken bzw. abschwächen. Neben der Hemmung der zellulären Antikörperbildung besteht auch eine Wirkung auf rasch proliferierendes Gewebe wie das Epithel des Magen-Darm-Traktes. Die Zellproliferation wird gehemmt, Defekte werden nicht mehr abgedeckt, und es bilden sich Erosionen. Außerdem muß mit einer Störung der Funktion des Knochenmarks gerechnet werden, bedingt durch die zytostatischen Eigenschaften der obengenannten Substanzen. Durch die knochenmarkschädigende Wirkung z.B. des Purinantagonisten Azathioprin (Imuran) eines Purin-Derivates, das in die Nukleinsäuresynthese eingreift, können leichte Leukopenien und Agranulozytosen auftreten, wodurch die erste Barriere der Infektionsabwehr an den Eintrittspforten, so im Mund- und Nasenbereich, besonders aber auch im Gastro-Intestinal-Trakt, fehlen. Die Infektionen breiten sich an diesen Orten rapide aus und verursachen ausgedehnte Ulcerationen, Nekrosen und gegebenenfalls Perforationen mit deren Komplikationen.

Um herauszufinden, welche Bedeutung bei der Entstehung von gastro-intestinalen Komplikationen den Nebenwirkungen der genannten Medikamente zuzuschreiben ist, errechneten wir die gesamte Dosis von den Medikamenten Azathioprin, Prednisolon und ALS, die bei den einzelnen Patienten verabreicht wurden.

Wir prüften außerdem, in welchem Zeitpunkt diese Medikamente gegeben wurden und verglichen die Werte, die bei dem Kollektiv der transplantierten Patienten mit gastro-intestinalen Komplikationen gefunden wurden, mit denen der Patientengruppe, bei der nach der Transplantation keine Magen-Darm-Erkrankungen auftraten. Unsere Untersuchungen ergaben, daß bis zum Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen bei transplantierten Kranken die verabreichte Gesamtdosis von Azathioprin durchschnittlich 1695 mg und die Tagesmaximaldosis 148 mg betrug. Verglichen mit den Mittelwerten für Azathioprin bei der Patientengruppe ohne gastro-intestinale Komplikationen, für die 1783 mg bzw. eine mittlere TMD von 154,3 mg errechnet wurde, läßt sich sagen, daß die verabreichte Gesamtdosis wie die TMD für Imurel bei dem Kollektiv mit gastro-intestinalen Komplikationen unwesentlich niedriger liegt als bei der anderen Gruppe.

Bei der Prednisolonmedikation liegt der Mittelwert der Gesamtdosis mit 871,1 mg bei dem Kollektiv mit gastro-intestinalen Komplikationen auch niedriger. Die durchschnittliche Tagesmaximaldosis ist mit 119 mg bei der ersten Gruppe gegenüber 92 mg bei der zweiten Gruppe aber erhöht. Zur Zeit der Magensäurebestimmung und vor Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen betrug die Medikation 15 mg/die. Ähnlich ist es bei den ALG-Werten. Die annähernd gleichen Gesamtdosen, die für das Kollektiv mit gastro-intestinalen Komplikationen durchschnittlich 71 ml und für das Vergleichskollektiv durchschnittlich 73 ml betragen, stehen den etwas unterschiedlicheren TMD gegenüber, die bei den Patienten mit Magen-Darm-Erkrankungen 20 ml, bei der Vergleichsgruppe dagegen nur 16,1 ml im Durchschnitt betrug.

Transplantierte Patienten mit gastro-intestinalen Komplikationen

Azathioprin		Prednisolon		ALS	
Ges.Dosis	TMD	Ges.Dosis	TMD	Ges.Dosis	TMD
1695 mg	148 mg	871,1 mg	119 mg	71 ml	20 ml

Patienten ohne gastro-intestinale Komplikationen:

1783 mg	154,3 mg	1013 mg	92 mg	73 ml	16,1 ml
---------	----------	---------	-------	-------	---------

Bei 6 Patienten wurden vor und nach der Nierentransplantation die Magensäurewerte untersucht. Die Basissekretion war in keinem Fall erhöht.

Nach normaciden Verhältnissen vor der Transplantation sahen wir einmal eine geringe Erhöhung der maximal stimulierten Säuresekretion. In einem Fall fielen hyperacide Werte vor der Transplantation in den normaciden Bereich nach der Transplantation ab.

Bei insgesamt 13 Aciditätsmessungen nach der Transplantation fanden wir bei 3 Patienten eine leichte Steigerung der maximalen Säuresekretion und bei einer Patientin eine beträchtliche Hyperacidität.

X. Prognose bei akutem Nierenversagen und gastro-intestinalen Komplikationen

Zur prognostischen Bewertung der gastro-intestinalen Komplikationen bei Nierenversagen wählten wir das Kollektiv mit akutem Nierenversagen, da bei dieser Gruppe der Organismus wohl nur durch das Nierenversagen und möglicherweise durch die das akute Nierenversagen auslösenden Grundkrankheiten

wie z.B. schwere Traumen, Operationen oder eine Sepsis geschädigt wird, Begleiterkrankungen jedoch weitgehend ausgeschlossen werden können. Die Prognose wird entscheidend dadurch bestimmt, ob eine Magen-Darm-Blutung auftritt oder lediglich nicht blutende Magen-Darm-Ulcera. Die Mortalität der Magen-Darm-Blutungen bei akutem Nierenversagen, errechnet an unserem Patientenkollektiv, betrug 53,9 % (7 von 13 Patienten). In 5 Fällen konnte durch konservative Therapie die Blutung beherrscht werden, bei einer Patientin wurde eine 2/3-Magenresektion wegen eines blutenden Ulcus ventriculi durchgeführt.

Tödlichen Ausgang nahmen 4 blutende Ulcera ventriculi, 1 blutendes Ulcus duodeni und 2 diffuse Schleimhautblutungen im Magen-Darm-Trakt. Primär zu beherrschen waren 2 blutende Ulcera ventriculi, 2 blutende Ulcera duodeni und 2 diffuse Schleimhautblutungen. Wenn diese Zahlen eine Folgerung gestatten, könnte man vermuten, daß blutende Ulcera ventriculi eine wesentlich schlechtere Prognose haben als blutende Ulcera duodeni. Immerhin führten 4 von 6 Ulcus-Blutungen des Magens zum Tode.

Von den 3 blutenden Ulcera duodeni führte dagegen nur eines zum Tode, und von insgesamt 4 diffusen Schleimhautblutungen des Magen-Darm-Traktes führten 2 zum Exitus.

Die Verteilung der gastro-intestinalen Komplikationen bei den Geschlechtern ist in etwa gleich (s. Tabelle):

	♀	♂
Ulcus ventriculi	3 (2)	3 (2)
Ulcus duodeni	2	1 (1)
diffuse Magen-Darm-Blutung	2 (1)	2 (1)
Gastroenteritiden		2

- Die Zahlen in () bezeichnen die Ulcera mit Todesfolge. -

Die Mortalität gastro-intestinaler Komplikationen zeigt auch bei beiden Geschlechtern keinen wesentlichen Unterschied (s. Tabelle). 3 von 7 Patientinnen und 4 von 8 Patienten mit akutem Nierenversagen starben an blutenden gastro-intestinalen Komplikationen. Das Geschlecht der Patienten scheint prognostisch von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit akutem Nierenversagen, bei denen eine Blutung im Magen-Darm-Trakt auftrat, liegt bei 58 Jahren, während das der Patienten ohne Blutungskomplikation bei 37,5 Jahren liegt.

Das durchschnittliche Alter der Patienten, bei denen die Magen-Darm-Blutung überwunden wurde, beträgt 45,3 Jahre, während das der Patienten, bei denen die blutende gastro-intestinale Komplikation zum Tode führte, mit 60,4 Jahren errechnet wurde. Mit zunehmendem Alter scheint nicht nur die Häufigkeit blutender gastro-intestinaler Komplikationen zuzunehmen, sondern auch die Prognose bezüglich Heilung und Tod ungünstiger zu werden.

Zusammenfassend kann man sagen, daß das akute Nierenversagen mit gastro-intestinaler Blutung eine schlechtere Prognose hat, als wenn es ohne Magen-Darm-Blutung auftritt.

Von Bedeutung scheint auch die Lokalisation der gastro-intestinalen Komplikationen zu sein. Magengeschwüre scheinen eine schlechtere Prognose zu haben als Ulcera duodeni.

Die Häufigkeit der Blutungskomplikationen nimmt mit höherem Lebensalter zu, während die Heilungschancen ungünstiger werden. Das Geschlecht der Patienten ist prognostisch von untergeordneter Bedeutung.

XI. Prognose der gastro-intestinalen Komplikationen bei nieren-transplantierten Patienten

Nicht nur die Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen nach Nierentransplantationen ist hoch (27 %), diese Komplikationen sind prognostisch ungünstig zu bewerten. Unter insgesamt 15 Patienten mit gastro-intestinalen Komplikationen nach Nierentransplantation befanden sich 12 Magen-Darm-Blutungen (80 %). Die Mortalität der Magen-Darm-Blutungen bei dieser Patientengruppe beträgt 50 %.

Die durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten, die nach einer Nierentransplantation keine gastro-intestinalen Komplikationen bekamen, lag bei 12,5 Monaten, die des Vergleichskollektivs mit gastro-intestinalen Komplikationen war um 4,1 Monate verkürzt und wurde mit 8,4 Monaten errechnet.

Magenresektionen, die vor der Transplantation bei bestehenden Magengeschwüren oder entsprechender Anamnese vorgenommen wurden, scheinen sich bezüglich des Wiederauftretens von gastro-intestinalen Komplikationen nach der Transplantation günstig auszuwirken.

In unserem Kollektiv fanden sich 9 Patienten, die schon vor der Nierentransplantation Magengeschwüre hatten und bei denen eine 2/3-Magenresektion durchgeführt wurde. Bei nur 2 Patienten stellten sich nach der Transplantation blutende Ulcera wieder ein. Die übrigen 7 Patienten zeigten auch nach der Transplantation keine gastro-intestinalen Komplikationen. Bei 11 von 15 transplantierten Patienten, die nach der Transplantation an einer gastro-intestinalen Komplikation erkrankten, fand sich zumindest zeitweise eine mangelhafte Funktion der transplantierten Niere. Bei 2 Patienten dieser Gruppe ist die Funktionseinschränkung nur gering, bei den übrigen 9 Patienten kam es jedoch zu einem starken Konzentrationsanstieg der harnpflichtigen Substanzen Kreatinin $> 10 \text{ mg \%}$ und Harnstoff-

Hämodialysen vorgenommen werden. 6 Patienten wurden sogar später nephrektomiert. 4 Patienten zeigten ein gut funktionierendes Transplantat. Bemerkenswert ist, daß nur 1 Patient mit funktionierendem Transplantat an einer massiven gastro-intestinalen Blutung zugrunde ging, während von den übrigen 11 Patienten bei 8 Patienten die gastro-intestinalen Komplikationen als Todesursache (u.a.) genannt wurden.

Zusammenfassend könnte man also sagen, daß bei stärkerer Abstoßungsreaktion und deshalb intensiverer immunsuppressiver Therapie das Auftreten von gastro-intestinalen Komplikationen begünstigt wird, jedoch auf die Art der aufgetretenen gastro-intestinalen Komplikationen, d.h., Blutung bzw. nicht blutende Geschwüre und Entzündungen, keinen besonderen Einfluß zu haben scheint und daß die mangelhafte Funktion des Transplantates in Verbindung mit einer blutenden gastro-intestinalen Komplikation *quad vitam* eine schlechte Prognose hat.

Um festzustellen, ob Medikamente wie Azathioprin, Prednisolon und ALS bei den transplantierten Patienten für die Entstehung der gastro-intestinalen Komplikationen mitverantwortlich sind, errechneten wir die durchschnittliche Tagesmaximaldosis und die gesamte Dosis für einen Zeitraum von 5 Monaten.

Daraus wird ersichtlich, daß bei transplantierten Patienten ohne gastro-intestinale Komplikationen die gesamte Dosis von Azathioprin, Prednisolon und ALS jeweils über der Gesamtdosis der transplantierten Patienten mit gastro-intestinalen Komplikationen liegt.

Die TMD von Prednisolon und ALS liegt dagegen bei dem letzten Patientenkollektiv (etwas) höher. Decortin wurde durchschnittlich 15 mg/die gegeben, als gastro-intestinale Komplikationen auftraten. Wenn also den oben genannten Medika-

menten bei der Entstehung der gastro-intestinalen Komplikationen eine Bedeutung zukommt, dann dürfte sicherlich mehr die Höhe der TMD als die in einem längeren Zeitraum verabreichten Gesamtdosen dafür verantwortlich zu machen sein.

Wir beobachteten gastro-intestinale Komplikationen im Zusammenhang mit Abstoßungsvorgängen nur innerhalb eines Zeitraumes von 5 Monaten nach der Nierentransplantation. Eine besondere Häufung gastro-intestinaler Komplikationen und damit eine große Gefährdung der Patienten findet sich im 2. und 3. Monat nach der Transplantation.

Diskussion

Die Frage, ob und besonders in welchem Maße gastro-intestinale Komplikationen von einer Azotämie hervorgerufen werden, können wir nur beantworten, wenn wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen mit Normalwerten und Statistiken aus der Literatur vergleichen.

1. Häufigkeit und Art gastro-intestinaler Komplikationen bei verschiedenen Formen der Niereninsuffizienz

Die Angaben verschiedener Autoren über die Häufigkeit der Magen- und Duodenalerkrankungen weichen z.T. erheblich voneinander ab. Die große Unterschiedlichkeit in den einzelnen Statistiken hinsichtlich der Häufigkeit der Ulcera hat nach Gruber verschiedene Gründe. Einzelne Autoren zählen alle peptischen Affektionen dazu, während andere hämorrhagische Erosionen nicht mitrechnen.

Altrock und Wöckel fanden unter 15.568 Obduktionen insgesamt 7,92 % Magen-Darm-Erkrankungen. In dieser Zahl sind enthalten alle Ulcera und Erosionen sowie auch Ulcusnarben im Magen-

Darm-Trakt. Unsere Untersuchungen an einem Kollektiv von 880 azotämischen Patienten ergab eine Häufigkeit von gastro-intestinalen Komplikationen von 15,45 %. Altrock und Wöckel fanden unter 15.568 Obduktionen 4,83 % Ulcera. Eine ähnliche Ulcushäufigkeit im Sektionsmaterial gibt Klein bei 7.669 Autopsien mit 5,4 % und in einer späteren Untersuchung bei 7.669 Obduktionen mit 5,2 % an. McDonald und Mallory zählten 5,5 %, Wüst 5,59 %, Schumann 6,1 %, Melwisch 6,2 % und Maderlung bei 1.000 Sektionen 6,8 %. Ferner geben Braun 7,4 %, Hamperl 7,2 %, Tokoro bei 41.011 Autopsien 4,02 %, Loy 4,0 %, Lipp und Lipsitz 3,9 %, Baur 3,78 % und Paus 3,5 % Ulcera an. Neben noch etwas niedrigeren Werten - Knutsen und Selvaag 2,45 %, Gordon und Manning 2,7 %, Norf 3,1 % - werden auch bedeutend höhere genannt, so von Hart mit 11,79 %. Zschock sah bei über 14-jährigen Ulcera (einschließlich der Narben und Erosionen) in 10,81 %.

Da wir uns in unserem Untersuchungsgut nicht nur auf pathologisch-anatomische Befunde stützen können, läßt sich natürlich die genaue Zahl (Ulcuszahl) nicht eindeutig ermitteln. Wenn wir unser Untersuchungsgut nach den gleichen Gesichtspunkten wie Zschock auswerten, d.h., Blutungen, Ulcera und Entzündungen des Magen-Darm-Traktes zusammenzählen (ohne allerdings die Ulcusnarben hinzuzuzählen), ergibt sich für unser Patientenkollektiv eine Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen von deutlich höherem Wert, nämlich 15,45 %. Die Zahl der Blutungen und Ulcera des Magen-Darm-Traktes ergab einen Wert von 11,8 % (104 von 880 Patienten). Magen-Darm-Blutungen zeigten sich bei unseren azotämischen Patienten allein in 8,5 % der Fälle.

Die Zahl der Ulcera (nur pathologisch-anatomische Befunde) betrug 29 = 3,3 %. Hierbei muß allerdings in Rechnung gestellt werden, daß sicherlich nicht alle Ulcera erfaßt wurden, da nur ein Bruchteil der verstorbenen Patienten obduziert wurde. Ebenso verhält es sich mit dem Auftreten von Entzündungen im

Obduktion eindeutig erkannten Befunde und errechneten eine Zahl von 3,6 %. Pankreatitiden, die ja letztlich auch zu den gastro-intestinalen Komplikationen gerechnet werden müssen, fanden wir in 0,3 % der Fälle.

Der überwiegende Teil aller oben erwähnten Arbeiten über die Anzahl der Ulcera, Narben und Erosionen enthält Werte zwischen 2 und 8 %, wobei wir aus diesen Angaben einen Durchschnittswert von etwa 6 % errechneten. Verglichen mit diesen Werten scheinen Ulcera und Blutungen des Magen-Darm-Traktes bei azotämischen Patienten gehäuft aufzutreten. Ein derartiger Schluß ist jedoch nur unter gebotener Vorsicht und unter Berücksichtigung einer gewissen Fehlerbreite möglich, da die Verschiedenartigkeit der Statistiken wohl darauf beruht, daß die Beobachtungen nicht immer nach ganz einheitlichen Gesichtspunkten ausgewertet wurden.

Genaue Angaben über die Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen bei leichter Azotämie haben wir in der Literatur nicht finden können. Aber fast alle Autoren stimmen darin überein, daß bei der schweren Azotämie gastro-intestinale Komplikationen ungleich häufiger sind.

Braun und Mitarbeiter werteten die Obduktionsbefunde an Magen und Darm von 82 im urämischen Koma verstorbenen Patienten aus und fanden am Magen in 50 % der Fälle Entzündungen, Blutungen in 33 % und Ulcera in 6 % der Fälle. Blutungen im Bereich des Darmes wurden mit 17 % und Entzündungen mit 37 % angegeben.

Remde und Schön diagnostizierten bei 32 von 65 in der Urämie verstorbenen Patienten (49,2 %) bei der Autopsie hämorrhagische Veränderungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes. Demgegenüber scheinen Magen-Darm-Blutungen bei den von uns untersuchten

urämischen Patienten mit einer Häufigkeit von 11,5 % (37 von 312 Patienten) bedeutend geringer zu sein. Aber das liegt wohl daran, daß ein Teil der hämorrhogischen Veränderungen dem klinischen Nachweis entgeht, da der Stuhl der Urämiekranken nicht immer auf akkult Blutbeimengungen untersucht wird.

Lunding und Mitarbeiter gaben die Häufigkeit von Magen-Darm-Blutungen bei urämischen Patienten nach einer klinischen Untersuchung mit 12 % an.

Remde und Schön diagnostizierten klinische Blutungserscheinungen des Magen-Darm-Traktes bei 10 % der Urämiekranken. Vergleichsweise sei noch erwähnt, daß wir bei leichter Azotämie ($\text{Hst-N} < 100 \text{ mg}$, $\text{Kreatinin/S.} < 10 \text{ mg}$) eine Blutungshäufigkeit, bedingt durch blutende Erosionen und blutende Ulcera, im Bereich des Magen-Darm-Traktes von 2,6 % (15 von 568 Patienten) errechneten. Mit steigender Retention harnpflichtiger Substanzen scheint auch die Blutungshäufigkeit im Magen-Darm-Bereich zuzunehmen. Neben einem vermehrten Auftreten gastro-intestinaler Blutungen fanden wir eine Zunahme sämtlicher gastro-intestinaler Komplikationen von 8,8 % bei leichter, auf 19,9 % bei schwerer Azotämie.

Die Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen scheint nach akutem Nierenversagen und bei chronischer Niereninsuffizienz fast gleich zu sein. Wir fanden sie bei chronischer Niereninsuffizienz in 11,1 % (594 Fälle) der Fälle, bei akutem Nierenversagen in 10,8 % (139 Fälle) der Fälle. Die Verteilung der einzelnen Komplikationen ist jedoch unterschiedlich. Während bei chronischer Niereninsuffizienz in 4,8 % (gesamt 594 Pat.) der Fälle eine Magen-Darm-Blutung diagnostiziert wurde, waren es 9,35 % der Fälle von akutem Nierenversagen, also fast doppelt so viele.

Holmes untersuchte 110 Patienten mit akutem Nierenversagen und gab die Zahl der gastro-intestinalen Blutungen mit 6 % an, Balslöv und Jørgensen mit 9 % (305 Patienten), Buchborn und Edel mit 10 %, Thaysen mit 12 %, Lundig und Mitarbeiter mit 12 % (154 Patienten), Shackmann und Perkash mit 12,7 % (400 Patienten), und Alwall fand bei 23 % von 560 Patienten mit akutem Nierenversagen blutende gastro-intestinale Komplikationen.

Ein akutes Nierenversagen mit der oftmals notwendigen Dialysetherapie und der damit verbundenen Heparinisierung scheint im Gegensatz zur chronischen Niereninsuffizienz die Blutungsneigung im Bereich des Magen-Darm-Traktes deutlich zu erhöhen.

Bei unseren Untersuchungen stellten wir außerdem fest, daß sämtliche nach akutem Nierenversagen diagnostizierten Ulcera bluteten, während von allen gastro-intestinalen Komplikationen, die bei dem Patientenkollektiv mit chronischer Niereninsuffizienz auftraten, 11,5 % nicht blutende Ulcera ventriculi, 16,6 % nicht blutende Ulcera duodeni und 28,1 % als Entzündungen autoptisch verifiziert werden konnten.

I. Häufigkeit und Art gastro-intestinaler Komplikationen bei Dauerdialyse und nach Transplantationen

Gastro-intestinale Komplikationen, besonders Blutungen, sind bei Dauerdialyse-Patienten mehrfach beschrieben worden, zumal dieser Komplikation durch die Heparinisierung besondere Bedeutung zukommt (16; 63; 66; 77; 87; 91).

Wie oben schon erwähnt, traten bei 25 von den 96 Patienten, die in einem Dauerdialyseprogramm von November 1963 - 1971 behandelt wurden, gastro-intestinale Komplikationen auf.

Diese Zahl scheint auf den ersten Blick ungewöhnlich hoch zu sein. In diesem Wert sind aber alle Blutungen, massive und nicht bedrohliche sowie sämtliche Ulcera des Magen-Darm-Traktes und Entzündungen enthalten. 55 Patienten dieser Gruppe erhielten nach unterschiedlichen Intervallen ein Nierentransplantat. 22 Patienten wurden wegen eines Magenduodenalgeschwürs operiert. Insgesamt zählten wir 19 Magen-Darm-Blutungen, von denen jedoch nur 10 als massive Blutungen bezeichnet werden können (10,4 %).

Thaysen (96) fand nennenswerte gastro-intestinale Blutungen in 12 % aller Fälle. Hampers und Schupak berichten von 53 Dauerdialysepatienten, bei denen in 11 % der Fälle Hinweise auf Ulcera vorlagen. Lassen wir die Entzündungen des Magen-Darm-Traktes und die Fälle unberücksichtigt, bei denen schon in der Anamnese Ulcera aufgetreten waren, die sich dann unter der Dauerdialysetherapie wieder zeigten, so ergeben sich in unserem Patientenkollektiv Magen- und Duodenalulcera sowie durch diese verursachte gastro-intestinale Blutungen in 17,7 % (17 von 96 Patienten). Ob für das vermehrte Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen nur die Dialyse bzw. die damit verbundene Heparinisierung verantwortlich zu machen ist, kann nur schwer beantwortet werden. Eine Kausalität wird sich kaum sicher beweisen lassen.

Nach Ansicht von Goldstein und Mitarbeitern scheinen häufige Dialysen die Entstehung eines Ulcus nicht zu begünstigen. Sie beobachteten allerdings eine vermehrte Säuresekretion, wenn es während der Dialyse zu einer Hypercalcämie kam. Neuere Untersuchungen sprechen von einer Hemmung der Magensäuresekretion durch die Azotämie. Über die Besserung der Azotämie nach Dialysetherapie kommt es zur Steigerung der Säuresekretion, wobei dann die eigentlich hyperaciden Verhältnisse zur Wirkung kommen. Möglicherweise spielt aber auch die psychische Belastung des Dauerdialysepatienten als pathogenetischer Faktor eines Ulcus eine Rolle.

Über Blutungen während oder nach einer Hämodialyse ist immer wieder berichtet worden (1; 3; 4; 9; 20; 21; 24; 49; 54; 67; 69; 72; 89; 95; 98; 99; 100). Zum Teil verliefen sie tödlich (24; 49; 69; 72). Drei Patienten unserer Beobachtungsgruppe starben nach massiver gastro-intestinaler Blutung an den Folgen einer B II-Operation. Im übrigen kam es bei 6.930 Hämodialysen im Rahmen der Dauerbehandlung der terminalen Niereninsuffizienz an der Universitätsklinik in München (in den Jahren von 1963 - 1970) zu keiner gastro-intestinalen Blutung mit letalem Ausgang. (Alwall (1) zählte bei 1.600 Hämodialysen bedrohliche Blutungen in weniger als 1 %)

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß gastro-intestinale Komplikationen unter der Dauerdialysetherapie in unserem Patientenkollektiv etwas häufiger auftreten als bei Patienten mit akuter bzw. chronischer Niereninsuffizienz - durchschnittlich 8 Wochen nach Dialysebeginn -, daß sie aber in der Regel beherrscht werden können.

Obwohl bei vielen Kranken unseres Kollektivs mit Gastro-Duodenalulcus und hoher Acidität vor der Transplantation vorbereitende Operationen in Form von Vagotomie - Pyloroplastik oder Magenresektion durchgeführt wurden, bilden gastro-intestinale Komplikationen bei diesen Patienten doch eine große Gefahr. Immerhin fanden wir bei 15 von 55 transplantierten Patienten gastro-intestinale Komplikationen (27,2 %). Dieser Wert bedarf aber einer Erläuterung.

Neben starken, bedrohlichen Ulcusblutungen bei 6 Patienten, die mit Blutkonserven behandelt werden mußten (10,9 %), enthält der obengenannte Wert auch noch gastro-intestinale Blutungen geringeren Ausmaßes, so drei pathologisch-anatomisch gesicherte Magenschleimhautblutungen, 2 blutende Ulcera duodeni, und bei einer Patientin fanden sich starke Teerstühle, außerdem noch bei 2 Patienten ausgedehnte Entzündungen des Gastro-Intestinal-Traktes.

Die Zahl der bedrohlichen gastro-intestinalen Komplikationen liegt also bei 10,9 %. Eine besondere Bedeutung in der Verhütung gastro-intestinaler Komplikationen kommt den Vorbereitenden Operationen zu; denn von insgesamt 9 Patienten, bei denen vor der Transplantation wegen eines Gastro-Duodenal-ulcus prophylaktisch eine 2/3-Magenresektion nach B I oder B II vorgenommen wurde, traten bei 7 Patienten auch unter hoher Steroiddosis nach der Transplantation keine Blutungskomplikationen auf.

Bei unserem Patientenkollektiv fanden sich gastro-intestinale Komplikationen nur innerhalb der ersten 5 Monate nach der Transplantation, was wohl mit den in den ersten Monaten gehäuft auftretenden Abstoßungsreaktionen und der damit verbundenen verstärkten Immunsuppression zusammenhängt. Eine besondere Anfälligkeit liegt in den 8 - 12 Wochen nach der Transplantation, und zwar gleichermaßen bei beiden Geschlechtern. Tritt bei transplantierten Patienten eine massive gastro-intestinale Blutung auf, so führt sie in vielen Fällen - nach unserer Beobachtung in 50 % - zum Exitus (nach Barnes und Murray in 33 %). Bei 3 Patienten unseres Kollektivs konnte sie als eindeutige Todesursache angesehen werden (5,3 %). Inwieweit Magen-Darm-Blutungen das Ende dreier weiterer transplantierten Patienten verursacht haben, kann nicht eindeutig gesagt werden; denn sie wurden in diesen Fällen neben anderen Komplikationen wie Sepsis, Herzkreislaufversagen, Pneumonie, Encephalitis, als Todesursache mit genannt. Bei 16 % der Transplantierten führten gastro-intestinale Blutungen nach unseren Beobachtungen nicht zum Tode, während 5,3 % der Transplantierten an einer gastro-intestinalen Blutung starben. B.A. Barnes und I.E. Murray sahen bei 949 Transplantationen in 3 % tödliche gastro-intestinale Blutungen, 9 % der Blutungen konnten beherrscht werden.

Legt man die Absterbeordnung behandelter chronischer Nierenkranker (für das Jahr 1967 - rechnerisch ermittelt aus den

Umfrageergebnissen der EDTA, Drukker et al. 1968, Parsons et al 1968) zugrunde, bei der eine Lebenserwartung von 16,7 Monaten bei Transplantationen von Nieren lebender Spender und eine Lebenserwartung von 10,2 Monaten nach Transplantationen von Leichennieren errechnet wurde, so fällt auf, daß die Lebenserwartung der Transplantierten (Leichennieren) unseres Kollektivs mit gastro-intestinalen Komplikationen mit 8,4 Monaten niedriger liegt als die der Vergleichsgruppe ohne gastro-intestinale Komplikationen, deren Lebenserwartung mit 12,5 Monaten errechnet wurde.

Obwohl die beiden Verfahren zur Behandlung von Kranken mit irreversibler Niereninsuffizienz, die intermittierende Hämodialyse und Nierentransplantationen nicht als konkurrierende Verfahren angesehen werden dürfen, drängt sich ein Vergleich bezüglich der Häufigkeit und Art gastro-intestinaler Komplikationen doch auf. Legen wir die Beobachtungen an unserem Patientenkollektiv zugrunde, so wird deutlich, daß beide Behandlungsmethoden gleichermaßen mit dem Risiko des Auftretens gastro-intestinaler Komplikationen belastet sind. Die folgende Tabelle mag dies verdeutlichen:

	G.I.K.	davon Blutun- gen ges.	bedrohl. Blutun- gen	Blutun- gen mit lt. Aus- gang/%	durchschnittl. Dauer bis G.I.K. Wochen
	%	%	%		
Dauer- dialyse	26	76	10,4	3,1	8
Transplan- tationen	27	80	10,9	5,3	9

Außerdem wird deutlich, daß die Hauptrisiken beider Verfahren im Verlauf der ersten Behandlungsmonate liegen. Gastro-intestinale Komplikationen treten durchschnittlich zwei Monate

nach Dialysebeginn auf, nach Transplantationen vergingen durchschnittlich 9 Wochen, bis gastro-intestinale Komplikationen in Erscheinung traten. Jedenfalls fanden sich gastro-intestinale Komplikationen nur in ganz wenigen Einzelfällen 6 Monate nach Behandlungsbeginn. Bei Transplantationen scheint dies vor allem durch die in diesem Zeitraum gehäuften immunologischen Abstoßungsprozesse und die verstärkte Immunsuppression begünstigt zu werden. Unter Dauerdialysetherapie sowie nach Transplantationen scheinen Frauen für gastro-intestinale Komplikationen weniger anfällig zu sein als Männer. 19,4 % der Frauen erkrankten an gastro-intestinalen Komplikationen gegenüber 30 % der Männer unter der Dauerdialysetherapie, während 21 % der Frauen gegenüber 30,6 % der Männer nach einer Transplantation an gastro-intestinalen Komplikationen erkrankten.

Ein Vergleich der Magen-Darm-Anamnese beider Patientengruppen macht die Vorzüge einer chirurgischen Prophylaxe von Transplantationen in Form von 2/3-Magen-Resektion nach früheren Gastro-Duodenalulcera deutlich. Alle durch konservative Behandlung abgeheilten Gastro-Duodenalulcera traten unter der Dauerdialysetherapie wieder auf. Dagegen fanden sich nur bei 2 von 9 Patienten mit 2/3-Magenresektion nach der Transplantation Gastro-Duodenalulcera. Alle übrigen Patienten zeigten keine gastro-intestinalen Komplikationen trotz zum Teil hoher Steroidmedikation.

III. Gastro-intestinale Komplikationen in Abhängigkeit zur Intensität und Dauer der Azotämie

Bis heute läßt sich über die Pathogenese des urämischen Symptomenkomplexes keine eindeutige Aussage machen, da weder die bei Niereninsuffizienz im Serum vermehrt nachweisbaren stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte noch physikalisch-

chemische Verschiebungen wie Osmolarität oder Acidose diese ausreichend erklären.

Die Rolle des Harnstoffes in der Pathogenese des urämischen Krankheitsbildes ist noch nicht geklärt. Während einige Autoren ihn als untoxisch ansehen (13, 51, 67a, 67c, 75a), konnten andere eine schädigende Wirkung hoher Harnstoffkonzentrationen nachweisen (8, 29, 33, 40, 57, 630, 64, 86).

Die Ergebnisse von Merrill, der bei Hämodialysen gegen Harnstofflösung gleicher Konzentration klinische Remissionen erzielen konnte, sprechen u.a. gegen eine wesentliche pathogenetische Bedeutung des Harnstoffes für die gastro-intestinalen Symptome. Andererseits führte bei Patienten im chronischen Dialyseprogramm die wiederholte Zugabe von Harnstoff zur Spüllösung zu einer allmählichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Scribner et al). Harnstoff scheint also für das Zustandekommen des urämischen Krankheitsbildes sicherlich nicht allein verantwortlich, wohl aber mitbeteiligt zu sein.

Harnsäure (durch Harnsäurefusionen läßt sich das Bild der Urämie nicht erzeugen) (84), der Serumindicangehalt und der Serumphenolgehalt, der bei Urämikern erhöht ist (71, 72a, 75b, 83), zeigen keine Beziehung zwischen ihrer Konzentration und der Schwere der urämischen Symptome (71, 72a, 75a, 83), obwohl die experimentelle Phenalvergiftung eine gewisse Ähnlichkeit zur urämischen Symptomatik aufweist (8). Desgleichen scheint die Schwere der Urämiesymptome nicht abhängig zu sein von der Serumguanidinkonzentration (75a).

Die Bestimmungen von Serumkreatinin und dem Harnstoffstickstoff werden häufig verwendet, um den Schweregrad einer Azotämie zu beurteilen. Obwohl durch Kreatinininfusionen das Bild einer Urämie nicht zu erzeugen war (84), zeigte (75c) sich, daß eine grobe Korrelation besteht zwischen Urämieveränderungen und der Serumkreatininerhöhung. Ob nun eine hohe

lokale Ammoniakkonzentration im Darm (durch ureasebildende Bakterien) über die Schleimhautirritation schließlich zu schwerwiegenden gastro-intestinalen Komplikationen führt (Dobbelstein) oder ob es andere Faktoren sind, kann bis heute nicht eindeutig entschieden werden. Beobachtungen an unserem Patientenkollektiv machten deutlich, daß die Häufigkeit urämischer Symptome im allgemeinen und gastro-intestinaler Komplikationen im besonderen wächst mit zunehmender Konzentration des Serumkreatinins und des Harnstoffstickstoffs über einen kritischen Grenzwert hinaus.

Finden sich bei leichter Azotämie (Kreatinin < 10 mg %, Harnstoffstickstoff < 100 mg %) nur 8,8 % der Patienten mit gastro-intestinalen Komplikationen, was nur eine geringe Steigerung gegenüber der Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen bei normaler Population bedeutet, so nimmt die Zahl gastro-intestinaler Komplikationen bei schwerer Niereninsuffizienz auf 19,9 % zu. Ähnliche Werte beobachteten wir bei Berücksichtigung nur starker Magen-Darm-Blutungen. Nur 2,6 % der Patienten mit leichter Azotämie (15 von 568) bekamen gastro-intestinale Blutungen. Bei Harnstoffstickstoffwerten über 100 mg % und Kreatininwerten über 10 mg % stieg die Zahl der Patienten mit Magen-Darm-Blutungen auf 11,5 % (37 von 312). Die Blutungsneigung, die bei Urämikern häufig zu beobachten ist, läßt sich einmal zurückführen auf die bei der Urämie häufig vorhandene hämorrhogische Diathese, zum anderen aber auch auf kleine, wahrscheinlich durch Gefäßnekrosen verursachte Schleimhautdefekte (Heintz).

Die Pathogenese der hämorrhogischen Diathese bei Urämie ist nicht völlig geklärt. Zwar zeigen zahlreiche Faktoren des Gerinnungssystems leichte Störungen (9b, 34, 52, 72), qualitative Defekte der Blutplättchen, aber keine dieser Störungen würde für sich allein genügen, eine klinisch manifeste Blutungsneigung zu erklären (Gros und Mitarbeiter).

Nach von Kaulla et al sowie O'Grady sollen die Gerinnungsdefekte mit der Höhe der Azotämie zunehmen, was Goldhahn sowie Gros und Mitarbeiter bestreiten. Es müssen vermutlich dazu noch Gefäßschädigungen im Sinne einer Arteriolonekrose kommen (Heintz).

Ob eine strenge Korrelation zwischen dem Grad einer Azotämie einerseits und der Blutungsbereitschaft andererseits besteht, ist nicht sicher zu beweisen. Zweifellos nimmt sie jedoch mit der Schwere der Azotämie zu.

Kleinknecht beobachtete, daß nach "präventiver" Dialyse die Häufigkeit und Letalität gastro-intestinaler Blutungen bei akutem Nierenversagen deutlich gesenkt werden konnten im Gegensatz zu der Patientengruppe, bei der keine Dialyse durchgeführt wurde.

Von 279 Patienten mit akutem Nierenversagen traten bei 72 (26 %) [$p = 0,02$] Patienten gastro-intestinale Blutungen auf, die bei 40 Patienten (55 %) zum Tode führten.

Dagegen fand er von 221 Patienten mit akutem Nierenversagen nach Dialysetherapie nur bei 18 % (40 Patienten) gastro-intestinale Blutungen. Die Letalität der Magen-Darm-Blutungen betrug in dieser Patientengruppe nur 27 % (11 Patienten).

Eine direkte Korrelation zwischen der Azotämiedauer und der Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen scheint nicht zu bestehen. 67,3 % aller gastro-intestinalen Komplikationen unseres Patientenkollektivs traten innerhalb der ersten Jahre der Azotämie auf und 57,1 % schon innerhalb der ersten 6 Monate. Nach einjähriger Azotämiedauer ist ein deutlicher Rückgang der Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen zu bemerken,

der sich auch mit zunehmender Azotämiedauer weiter fortsetzt. Innerhalb unseres Patientenkollektivs ließ sich jedoch eine direkte Korrelation zwischen der Azotämiedauer, bis gastro-intestinale Komplikationen auftraten, und der Intensität der Azotämie feststellen.

Abgesehen davon scheint eine plötzlich eintretende hochgradige Retention harnpflichtiger Substanzen im Blut die Azotämiedauer bis zum Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen zu verkürzen. So läßt sich vielleicht die durchschnittliche Azotämiedauer von 8,4 Tagen bis zur Entstehung gastro-intestinaler Komplikationen bei akutem Nierenversagen erklären. Für die Art der gastro-intestinalen Komplikationen ist die Azotämiedauer wohl ohne Bedeutung. Vor dem Auftreten blutender bzw. nicht blutender gastro-intestinaler Komplikationen findet sich kein Unterschied in ihrer Dauer.

IV. Gastro-intestinale Komplikationen in Beziehung zu Alter und Geschlecht azotämischer Patienten

Bezüglich der Beziehung zwischen Ulcushäufigkeit und Lebensalter sind die Ergebnisse der pathologischen Anatomen fast einheitlich. Die Mehrzahl der Ulcera wird jenseits des 40. Lebensjahres mit einem Häufigkeitsgipfel im 5. und 6. Lebensjahrzehnt beobachtet (Gordon und Manning, Hamperl, Hansen, Klein, Tokoro). Dagegen treten nach klinischen Berichten die meisten Ulcera in der Altersklasse bis zu 40 Jahren auf (Kalk, Katsch und Pickert). Katsch und Pickert betonten besonders die Feststellung des Beschwerdebeginns, und es ist deshalb verständlich, daß die Mehrzahl der Ulcera vom Kliniker bei Angehörigen jüngerer Jahrgänge beobachtet wird.

Die Altersverteilung bei unseren azotämischen Patienten zeigt, daß die meisten gastro-intestinalen Komplikationen bei den Männern auf das 5. und 6. Lebensjahrzehnt entfallen. Immerhin finden sich 43 % aller gastro-intestinalen Komplikationen bei Patienten in diesem Alter. In der Altersstufe zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr zählten wir 32 % aller gastro-intestinalen Komplikationen. Von Altrock und Wöckel wurden nach Untersuchungen an 15.568 Obduktionen die entsprechenden Werte mit 41,7 % und 4,7 % angegeben.

Während sich gastro-intestinale Komplikationen bei 40- bis 60-jährigen azotämischen Männern in etwa gleicher Häufigkeit manifestieren wie bei der entsprechenden Gruppe der Normalbevölkerung, ist bei den 20- bis 40-jährigen azotämischen Patienten das Vorkommen gastro-intestinaler Komplikationen nur unwesentlich kleiner als bei den 40- bis 60-jährigen, im Gegensatz zu den gleichaltrigen Patienten der Normalbevölkerung, wo ein steiler Abfall zwischen den Altersgruppen zu erkennen ist. Die meisten Ulcusträger unter den azotämischen Frauen entfielen auf das 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Einen unterschiedlichen Häufigkeitsgipfel der *Ulcera ventriculi* im 6. Lebensjahrzehnt, wie er von Altrock und Wöckel angegeben wurde, beobachteten wir nicht.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung war festzustellen, daß die Blutungskomplikationen bei azotämischen Frauen mit gastro-intestinalen Komplikationen mit 64,4 % höher liegt als die der Männer mit 43,3 %. Insgesamt überwiegen bei beiden Geschlechtern die *Ulcera duodeni*. Bei den Männern beträgt das Verhältnis *Ulcus duodeni* - *Ulcus ventriculi* 1,6 : 1; bei Frauen 1,7 : 1. Die Angaben über das Häufigkeitsverhältnis zwischen *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni* variieren beträchtlich. Die meisten klinischen Statistiken geben mehr *Ulcera* im Duodenum an. Nach einer Zusammenstellung nach Katsch und Pickert

beträgt das Verhältnis 2 : 1 bis 5,4 : 1 zugunsten des Ulcus duodeni. Nach Ivy beruht dieses Übergewicht auf stärkeren subjektiven Erscheinungen der Duodenalulcera.

Die pathologischen Anatomen finden fast ausnahmslos mehr Ulcera im Magen als im Duodenum; 1,4 : 1 (Hamperl); 1,5 : 1 (Uebelhart), 1,8 : 1 (Weist), 2,0 : 1 bei Männern und 3,0 : 1 bei Frauen (Madelung) und 8,8 : 1 (Tokoro) zugunsten des Ulcus ventriculi.

Klinische Angaben über die Verteilung der Ulcera auf das männliche und das weibliche Geschlecht bewegen sich zwischen 5,5 : 1 (Emery und Monroe) zugunsten der Männer und 6,0 : 1 (Karsløf) zugunsten der Frauen. Nach Katsch und Pickert gibt es jedoch seit 1920 keine Angabe in der Literatur, nach der die Geschwürrkrankheit das weibliche Geschlecht bevorzugt. Alle neueren Arbeiten zeigen ein Überwiegen der Ulcera beim männlichen Geschlecht gegenüber dem weiblichen zwischen 1,8 : 1 (Uebelhart) und 4,0 : 1 (Gordon und Manning), 2,4 : 1 (Altrock und Wöckel). Der von uns gefundene Wert bei azotämischen Patienten von etwa 1,1 : 1 zugunsten der Männer zeigt, daß die Geschlechtsverteilung fast gleich ist.

V. Gastro-intestinale Komplikationen und Acidität des Magensaftes bei Urämikern und Transplantierten

Bei unseren Untersuchungen stellten wir fest, daß lediglich in 3 von 8 Fällen gastro-intestinale Komplikationen durch eine Hyperacidität mitverursacht worden sein können. Die meisten Magensäurewerte urämischer Patienten liegen im normaciden bzw. subaciden Bereich. Nur bei 20 % der urämischen Patienten unseres Kollektivs fand sich eine erhöhte Basalsäuresekretion, in 13,3 % der Fälle lag nach maximaler Stimulierung (Histalogtest) die Säureausscheidung im hyperaciden

Möglicherweise kommt dem Ammoniak, gebildet aus Harnstoff durch Magenurease, als Säurepuffer dabei eine gewisse Bedeutung zu (Fitzgerald und Murphy). Diese Autoren berichteten u.a. von einer Abnahme der Magensäuresekretion nach Gabe von Harnstoff an nicht urämischen Patienten. Leiber und Lefèvre schreiben die verminderte Säuresekretion bei urämischen Patienten dem gleichen Mechanismus zu. In beiden Untersuchungen (Fitzgerald, Murphy - Leiber, Lefèvre) wurde unabhängig voneinander eine Korrelation gefunden zwischen Harnstoffkonzentration im Blut und Ammoniak im Magensaft. Moreover, Fitzgerald und Murphy fanden heraus, daß die Magensäurekonzentration umso geringer ist, je höher der Harnstoffspiegel im Blut ist. McConnell beobachtete bei vielen seiner Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine verminderte Säuresekretion, hervorgerufen durch eine Unterfunktion der Magenschleimhaut. Nach Hämodialysen normalisiert sich die Funktion der Belegzellen, und die Säuresekretion steigt an, wobei dann eigentlich hyperacide Verhältnisse zum Vorschein kommen können. Gingell et al dagegen (4, 424 - 26) fand bei seinen Untersuchungen an urämischen Patienten keine Korrelation zwischen der Harnstoffkonzentration im Blut und weder der Basalsekretion noch der maximal stimulierten Säuresekretion. Den Lokalfaktoren der Ulcuserstehung (Durchblutungsänderung, Verminderung der Schleimbarriere) kommen bei Niereninsuffizienten offenbar größere Bedeutung zu als dem Säuremechanismus.

Nach erfolgter Nierentransplantation treten häufig gastrointestinale Komplikationen auf, deren Entstehung u.a. in der immunsuppressiven Steroidtherapie vermutet werden (Colm, Hume). Es wird angenommen, daß die orale Gabe von Corticosteroiden einen direkten ulcerogenen Effekt auf die Magenschleimhaut hat (West 1959). Wie errechnete an Hand der Literatur der Jahre 1950 bis 1960 eine Ulcushäufigkeit von durchschnittlich 6 % bei der Behandlung mit Steroidhormonen.

Bei 6020 mit Steroidhormonen behandelten Patienten wiesen 360 Patienten als Komplikationen ein peptisches Ulcus bzw. eine Reaktivierung eines alten Ulcus auf. Die Abweichung der Häufigkeit lag bei den einzelnen Autoren zwischen 0,5 und 31 %. H. Hartweg fand als Komplikation der Behandlung mit Nebennierenrindenhormonen in 10 % der Fälle Ulcera im Magen-Darm-Trakt.

Allgemein fällt ein Zusammenhang zwischen der Medikationsdauer und der Häufigkeit von Steroidulcera auf. Sandweiss zeigte, daß die kurzfristige Steroidbehandlung bei 500 Patienten in nur 1,8 % ein Ulcus erzeugte, während eine Langzeitbehandlung bei 480 Patienten das Auftreten eines Ulcus in 5,2 % bewirkte. Die Häufigkeit der Ulcera ist also bei der kurzfristigen Steroidmedikation bzw. bei der Stoßbehandlung mit Steroidhormonen geringer (22, 43, 90). Kern und Mitarbeiter teilten mit, daß bei Gaben von täglich 144 mg Methylprednisolon mehr als 6 Monate Behandlungsdauer nötig war, um Steroidulcera zu erzeugen. Dagegen konnte bei 4 Fällen in der für uns zugänglichen Literatur festgestellt werden, daß schon innerhalb einer Woche nach Beginn der Behandlung ein Ulcus, ja sogar eine Perforation, auftrat (10, 42, 79, 81).

Ob die Gabe von Corticosteroiden eine vermehrte Magensäureproduktion hervorruft, ist noch unklar (Cooke 1967). Magensäureprodukte sind vor und nach Nierentransplantationen noch nicht ausreichend untersucht worden. Eine gleichzeitige prophylaktische Verabreichung von Antacida wird von mehreren Autoren empfohlen (Vanov, Milasoric).

Bei 6 Patienten unseres Kollektivs wurde vor und nach der Nierentransplantation die Magensäure untersucht. In keinem Fall fand sich eine Erhöhung der Basissekretion. Einmal fand sich nach normaciden Verhältnissen vor der Transplantation eine leichte Erhöhung der maximalen stimulierten Säuresekretion. In einem anderen Fall trat eine starke Hyperacidität

vor der Transplantation nach der Operation in abgeschwächter Form auf. Trotz vorheriger Hyperacidität bestand nach der Transplantation eine Normacidität.

Die kurzfristige Therapie oder die Stoßbehandlung mit Steroidhormonen ist daher wohl nicht ungefährlich, besonders nicht bei Patienten mit Ulcusanamnese. Es ist aber noch nicht anzugeben, in welcher Zeit sich ein Ulcus nach Beginn der Steroidmedikation entwickelt. Die Entstehungszeit wird offenbar durch mehrere Faktoren, und zwar durch Konstitution des Patienten sowie durch Art und Dosis der Medikation mitbestimmt. Bulgrin und Mitarbeiter (15) berichteten, daß sie bei der Dosierung von 40 - 50 mg Prednison bzw. Prednisolon täglich eine 23 %ige, bei der Dosis von über 60 mg täglich eine 47 %ige Häufigkeit von Steroidulcera fanden. 116 Patienten von Kern und Mitarbeitern (53) hatten unter der Behandlung mit 15 mg oder weniger Prednison bzw. mit 50 mg oder weniger Cortison täglich in 1,7 % Ulcuskomplikationen. Dagegen verursachten bei 22 Patienten 30 - 40 mg Prednison täglich bzw. 62,5 - 100 mg Cortison täglich eine 32 %ige Ulcushäufigkeit.

Freiberger und Mitarbeiter fanden bei der Prednisondosierung von über 10 mg täglich ein 44 %iges Ulcusvorkommen. Es ist anzunehmen, daß zwischen der Dosierung und dem Zeitpunkt der Ulcusentstehung eine proportionale Beziehung besteht. Es darf jedoch nicht unberücksichtigt bleiben, daß möglicherweise eine individuelle Disposition hinzukommt.

Normacide bzw. subacide Magensäurewerte vor der Transplantation fielen nachher meistens in den hypoaciden Bereich ab. Bei insgesamt 13 Aciditätsmessungen nach der Transplantation fanden wir bei 3 Patientinnen eine leichte Steigerung der maximalen Säuresekretion (Hyperacidität) und bei einer Patientin eine beträchtliche Hyperacidität.

Gingell beschreibt das Auftreten einer Hyperacidität bei 2 von 7 transplantierten Patienten.

Der Grund für den Anstieg der Magensäuresekretion bei einigen Patienten nach der Nierentransplantation bleibt noch zu klären. Unsere Patienten bekamen durchschnittlich 15 mg Prednisolon täglich zu der Zeit, als die postoperativen Säurewerte bestimmt wurden. Eine andere Erklärung wäre die, daß nach Beendigung des chronisch-urämischen Stadiums eine Zunahme der Magensäure-reproduktion infolge Normalisierung der Belegzellenfunktion hervorgerufen wird (Gingell).

Die Frage, inwieweit Maßnahmen wie partielle Gastrektomie oder Vagotomie und Pyloroplastik über eine Beeinflussung der Magensäureverhältnisse Patienten mit chronischer Urämie vor dem Entstehen gastro-intestinaler Komplikationen nach Nierentransplantation schützen können, muß noch offen bleiben. In unserem Patientenkollektiv wurden bisher nur einmal die Magensäurewerte nach Billroth I-Operation¹ und anschließender Nierentransplantation bestimmt. Es fand sich sowohl eine verminderte Basalsäureausscheidung wie auch eine verminderte Säuresekretion nach maximaler Stimulation.

Blutungskomplikationen sind neben Abstoßungskrisen, Infektionen und Herz- und Kreislaufversagen nach Nierentransplantationen als wesentliche Todesursache zu nennen.

VI. Prognose bei transplantierten Patienten mit gastro-intestinalen Komplikationen

Von 20 in einem Zeitraum von 4 Jahren verstorbenen Patienten mit Nierentransplantaten führten bei 3 Patienten (20 %) massive Magen-Darm-Blutungen zum Exitus. Insgesamt wurde eine

gastro-intestinale Blutung bei 30 % der verstorbenen nieren-transplantierten Patienten u.a. als Todesursache angegeben, d.h., neben Sepsis oder Pneumonie. Häufig, aber nicht immer, handelt es sich dabei um Blutungen aus älteren oder akut im Gefolge chirurgischer und traumatischer Streßsituationen entstandene Ulcera.

Ausgehend von der Tatsache, daß die Rezidivgefahr der konservativ behandelten Ulcera groß ist (nach Hafter rezidiert die Hälfte innerhalb von 3 Jahren und $3/4$ innerhalb von 5 Jahren), während die chirurgische Therapie in der überwiegenden Zahl (85 % nach Hafter) bis zur Beschwerdefreiheit führt, hat auch als Vorbereitung zur Nierentransplantation bei Patienten mit entsprechender Anamnese die 2/3-Magenresektion und Vagotomie zur Vermeidung rezidivierender gastro-intestinaler Komplikationen nach der Transplantation gute Erfolge gezeigt. Nur 2 von 9 so behandelten Patienten litten nach der Transplantation an blutenden Ulcera (ein Ulcus ventriculi, ein Ulcus duodeni). Alle anderen hatten auch nach der Transplantation keine gastro-intestinalen Komplikationen trotz z.T. hochdosierter Cortison-Medikation zur Beherrschung einer Abstoßungskrise. 86 % aller Komplikationen bei Nierentransplantationen bilden die Abstoßungskrisen (Murray - Barnes 1968), die zwar in der Regel beherrscht werden können, sicherlich aber durch die erforderliche immunsuppressive Therapie die Entstehung von Magen-Darm-Ulcera begünstigten.

Eine hohe Rate gastro-intestinaler Blutungen tritt in der frühen postoperativen Periode in enger zeitlicher Relation zur Abstoßungskrise auf. 5 unserer 55 Patienten erkrankten während der immunsuppressiven Therapie an blutenden Magen-Darm-Geschwüren.

Storzel fand bei 42 transplantierten Patienten in 7 Fällen (16,6 %) bedrohliche Magen-Darm-Blutungen, die Transfusionen erforderlich machten. Prozentual gesehen ist die Zahl der massiven gastro-intestinalen Blutungen bei unseren transplantierten Patienten mit 10 % (von 55 Patienten 6 Patienten) etwas geringer.

In 5 Fällen unseres Kollektivs traten nach einer Abstoßungsreaktion und während der immunsuppressiven Therapie blutende Magen-Darm-Ulcera auf. Drei Patienten starben nach massiven Magen-Darm-Blutungen und Auftreten einer Sepsis.

Bei 2 Patienten konnte sowohl die Abstoßungskrise wie auch die Magen-Darm-Komplikationen beherrscht werden. Zweimal wurde eine massive intestinale Blutung nach der Transplantation operativ behandelt. Im ersten Fall mußten 22 Konserven Blut transfundiert werden, außerdem war eine Abstoßungskrise zu überwinden. Nach einer Vagotomie konnte die Patientin geheilt werden. Im zweiten Fall verursachte ein abgeheiltes Ulcus duodeni nach der Transplantation massive Blutungen. Nach Gastro- und Duodenotomie kam es dann zu einem Nierenversagen, und der Patient verstarb.

Daß gastro-intestinale Komplikationen nur innerhalb der ersten fünf Monate nach der Transplantation auftraten, ist wohl mit der Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen in dieser Zeit und der damit verbundenen verstärkten immunsuppressiven Therapie zu erklären. Die transplantierten Patienten sind zwischen der achten bis zwölften Woche nach der Transplantation besonders gefährdet; denn die meisten gastro-intestinalen Komplikationen treten in dieser Zeitspanne auf.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß massive Magen-Darm-Blutungen nach Nierentransplantationen eine häufige Komplikation darstellen und in 50 % der Fälle zum Tode führen.

Bei entsprechender Anamnese durchgeführte vorbereitende Operationen verhindern in vielen Fällen die Reaktivierung alter Ulcera nach der Transplantation.

Mit dem Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen ist nach der Transplantation in den ersten 5 Monaten zu rechnen, besonders häufig sind sie in der Zeit zwischen der 8. - 12. Woche nach Transplantationen. Die operative Behandlung massiver gastro-intestinaler Blutungen war in unserem Kollektiv in beiden Fällen erfolgreich. In einem Fall verstarb der Patient jedoch wenig später an den Folgen einer Schockniere. Die Überlebensrate Transplantierter (Leichennieren) mit gastro-intestinalen Komplikationen beträgt durchschnittlich 8,4 Monate gegenüber der Vergleichsgruppe ohne gastro-intestinale Komplikationen, bei der sie durchschnittlich um 4,1 Monate höher liegt.

VII. Prognose bei Patienten mit gastro-intestinalen Komplikationen nach akutem Nierenversagen

Trotz optimaler Kontrolle der Azotämie (und damit Verringerung urämiebedingter Gerinnungsstörungen) unter der Dialysetherapie stellen gastro-intestinale Blutungen dennoch eine wesentliche Komplikation bei akutem Nierenversagen dar.

Alwall berichtete von 23 % bei 560 Patienten; Balslöv und Jørgensen zählten 9 % (305 Patienten); Holmes 6 % (110 Patienten); Lundig et al. 12 % (154 Patienten); Shackmann und Perkash unter 400 Patienten 51 Patienten mit gastro-intestinalen Blutungen bei akutem Nierenversagen.

In unserem Kollektiv starben 7 Patienten von 139 mit akutem Nierenversagen an einer gastro-intestinalen Blutung (5 %).

Bluemle und Mitarbeiter kamen in dem von ihnen analysierten Krankengut zum gleichen Ergebnis. Ivy und Jones gaben die Mortalität des blutenden peptischen Geschwürs bei internistischer konservativer Therapie mit 6 - 12 % und Werten zwischen 10 und 14 % (Mixer, Stewart, Crohn) bei chirurgischem Vorgehen an.

Die Letalität unter den 13 Patienten mit massiver gastro-intestinaler Blutung betrug $(7/13) = 55,9\%$ (Mogens Lundig, Steiners und Thaysen $(10/18) = 56\%$). Nicht berücksichtigt sind hier 3 Fälle, bei denen nicht sicher ist, inwieweit eine gastro-intestinale Blutung neben einem pulmonalen Infekt als Todesursache anzusehen ist.

Bedrohliche Blutungen traten auf:

6-mal bei postoperativem Nierenversagen

5-mal bei Schockniere

1-mal bei akuter septischer Pyelonephritis.

Das Blutungsrisiko scheint bei postoperativem Nierenversagen besonders groß zu sein. Bei den tödlichen Blutungen handelte es sich 6-mal um eine Magen- und einmal um eine Darmblutung. Nur in 3 Fällen konnte eine bedrohliche Blutung beherrscht werden.

Operativ: eine Magenblutung nach 2/3-Magenresektion

Konservativ: eine diffuse Schleimhautblutung und eine Duodenalblutung (Ulcus duodeni).

Obwohl im Einzelfall das Risiko sekundärer Komplikationen mit der Dauer der Niereninsuffizienz zweifellos zunimmt, dürfte bei den meisten Patienten dieses Kollektivs die Dauer des

azotämischen Stadiums keinen wesentlichen Einfluß auf die Prognose haben, da in fast allen Fällen eine präventive Dialysebehandlung durchgeführt wurde.

Ein weiterer Faktor in der Prognose der gastro-intestinalen Komplikationen bei akutem Nierenversagen ist das Alter des Patienten. Das Durchschnittsalter der an gastro-intestinalen Blutungen verstorbenen Patienten betrug 58 Jahre. Das Durchschnittsalter der Patienten, die ein akutes Nierenversagen mit nachfolgender bedrohlicher Blutung überlebten, betrug 45 Jahre. Die Mortalität ist bei Ulcus-Patienten der Normalbevölkerung über 50 Jahre etwa dreimal so hoch wie bei Patienten einer jüngeren Altersstufe (Bogoch). Die ungünstigere Prognose bei älteren Patienten dürfte wohl der größeren Häufigkeit sekundärer kardialer und pulmonaler Komplikationen bei bereits vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen zuzuschreiben sein. Abgesehen davon ist wohl auch in höherem Lebensalter die Resistenz gegenüber der urämischen Stoffwechselstörung vermindert, wodurch möglicherweise die ungünstigere Prognose der gastro-intestinalen Komplikationen bei akutem Nierenversagen zu sehen ist.

Zusammenfassend können folgende Feststellungen getroffen werden:

Treten massive gastro-intestinale Blutungen bei akutem Nierenversagen auf, führen sie in mehr als 50 % der Fälle zum Tode. Besonders häufig sind gastro-intestinale Blutungen bei postoperativem Nierenversagen zu beobachten. Mit zunehmender Intensität der Azotämie wird das Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen begünstigt (und die Mortalität steigt an).

85,7 % der tödlichen Blutungen waren Magenblutungen, der Rest Darmblutungen. Mit zunehmendem Alter der Patienten wird die Prognose ungünstiger und die Gesamtmortalität steigt an.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Ulcera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt finden sich bei azotämischen Patienten, prozentual gesehen, häufiger als in der normalen Population (11,8 % gegenüber 6 %).

Mit der Intensität der Azotämie scheint ihre Zahl zuzunehmen.

Die Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen ist bei chronischer Niereninsuffizienz und bei akutem Nierenversagen fast gleich, die Zahl der Blutungen ist bei akutem Nierenversagen aber fast doppelt so hoch (chron. 4,8 % gegenüber akut. 9,35 %).

Magen-Darm-Ulcera und Blutungen zeigen unter Dauerdialysetherapie und nach Nierentransplantationen in etwa die gleiche Häufigkeit, auch das Vorkommen bedrohlicher Magen-Darm-Blutungen ist nicht wesentlich unterschiedlich.

Die Prognose bedrohlicher Blutungen ist bei den nierentransplantierten Patienten ungünstiger als bei den Dauerdialysepatienten.

Die Zeit, die nach der Transplantation bzw. nach Beginn der Dauerdialysetherapie verstreicht, bis gastro-intestinale Komplikationen auftreten, beträgt bei beiden Behandlungsver-

fahren durchschnittlich 2 - 3 Monate. Zur Prophylaxe von Ulcera und Blutungen bei Patienten mit entsprechender Anamnese hat sich die operative Therapie vor der Transplantation in Form von 2/3-Magenresektion und Vagotomie mit Pyloroplastik bewährt. Während mit wachsender Intensität der Azotämie die Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen wächst, scheint eine direkte Beziehung zwischen der Häufigkeit gastro-intestinaler Komplikationen und der Dauer der Azotämie nicht zu bestehen.

Der Häufigkeitsgipfel gastro-intestinaler Komplikationen liegt sowohl bei den azotämischen Patienten wie auch nierengesunden Personen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, zeigt aber bei Azotämikern nur einen geringen Abfall zur Altersgruppe der 20- bis 40-jährigen Patienten im Gegensatz zu einem steilen Abfall bei der Normalbevölkerung.

Die Geschlechtsverteilung der Ulcera ist bei azotämischen Patienten fast gleich, während in der Normalbevölkerung die Ulcushäufigkeit bei Männern überwiegt. Unsere Untersuchungen ergeben, daß Magen-Darm-Blutungen bei azotämischen Frauen häufiger gezählt wurden als bei azotämischen Männern. Ulcera duodeni sind bei Azotämikern häufiger als Ulcera ventriculi.

Prognostisch sind gastro-intestinale Komplikationen bei Transplantierten ungünstig zu bewerten. Treten bedrohliche Magen-Darm-Blutungen auf, führen sie in 50 % der Fälle zum Tode. Das Blutungsrisiko ist besonders groß während der Zeit der Abstoßungskrisen. Bei entsprechender Anamnese verhindern vorbereitende Operationen wie 2/3-Magenresektion oder Vagotomie die Reaktivierung alter Ulcera nach der Transplantation.

Während der ersten 5 Monate nach der Transplantation sind gastro-intestinale Komplikationen besonders häufig.

Gastro-intestinale Komplikationen nach akutem Nierenversagen haben eine ungünstige Prognose. In den meisten Fällen treten sie als Blutungen in Erscheinung. Massive gastro-intestinale Blutungen führen in mehr als 50 % der Fälle zum Tode. Besonders häufig sind sie nach postoperativem Nierenversagen zu beobachten.

Zunehmende Intensität der Azotämie begünstigt das Auftreten gastro-intestinaler Komplikationen und damit das Ansteigen der Letalität. 85,7 % der tödlichen Blutungen sind Magenblutungen, der Rest Darmblutungen. Mit zunehmendem Alter der Patienten wird die Prognose ungünstiger.

Die Hyperacidität des Magensaftes spielt als Ursache bei gastro-intestinalen Komplikationen bei urämischen Patienten nur eine untergeordnete Rolle, vielmehr scheinen die Magensäurewerte dieser Patientengruppe durch die Pufferwirkung des Ammoniaks und die gestörte Funktion der Belegzellen mehr im normaciden bzw. im subaciden Bereich zu liegen.

Etwa bei einem Drittel der nierentransplantierten Patienten fanden sich hyperacide Magensaftverhältnisse. Eine eindeutige Erklärung läßt sich hierfür noch nicht geben. Ob die Gabe von Corticosteroiden eine vermehrte Magensäureproduktion hervorruft, ist nicht eindeutig zu sagen (Cooke 1967).

Die im Rahmen der immunsuppressiven Therapie verabreichten Corticosteroide haben auch bei kurzfristiger Anwendung einen ulcerogenen Effekt auf die Magenschleimhaut, wobei offenbar die Entstehungszeit der Ulcera durch mehrere Faktoren wie Art und Dosis der Medikation und die Konstitution der Patienten mitbestimmt wird.

LITERATURVERZEICHNIS:

1. ALWALL, N.: Therapeutic and diagnostic problems in severe renal failure, COPENHAGEN, MUNKSGAARD, STOCKHOLM: SVENSKA BOK FÖRLAGET (1963)
2. ALTROCK, H.
WÖCKEL, W. Zur Häufigkeit der Magen- und Duodenal-ulcera im Obduktionsgut, PATHOL. INSTITUT d. MED. AKADEMIE ERFURT, MANUSKRIFT 9. DEZEMBER (1966) S. 965 ff
3. ANTHONISEN, P.
BRUN, C.
CRONE, C. CLINICAL experience with the Skeggs-Leonards type of artificial Kidney, LANCET (1956) II. S. 1277
4. AAYAMA, S.
KOLFF, W.J. Treatment of renal failure, with the disposable artificial Kidney, AMER. J. MED. 23 (1957) S. 565
5. BALSLØV
JØRGENSEN nach Buchborn, E. und Edel, H. Akutes Nierenversagen, in Handbuch der Nierenkrankheiten VIII - 5. Auflage, SPRINGER VERLAG HEIDELBERG, BERLIN, NEW YORK (1957)
6. BARNES, B.A.
MURRAY, J.E.
ATKINSON, J. Advances in transplantation COPENHAGEN: MUNKSGAARD (1968) S. 351
7. BAUR, A.G. Zum hepatogenen Ulcus pepticum. nach JAHN MED. KLIN. 44 (1949) S. 537
8. BECHER, E. Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie, JENA: GUSTAV FISCHER (1945)
9. BLUEMLE, L.W.
WEBSTER, G.D.
ELKINTON, J.R. Acute tubular necrosis, ARCH. INTERN. MED. 104 (1959) S. 180
10. BRAUCH, F. Gastro-intestinal complications occurring in modern antirheumatic treatment, MED. KLIN. 54 Sept. (1959) S. 1629-34

11. BRAUN, H. Über die Häufigkeit des Ulcus-gastro-
duodenale und seine Narben,
DTSCH. Z. VERDAU- u. STOFFWECHSELKR. 5
(1942) S. 279

12. BRAUN, L. Über Komplikationen und Todesursachen
GERDEMANN, M. bei Urämie,
KRAEMANN, P.H. ZEITSCHRIFT FÜR UROLOGIE (1968)
S. 354 - 359

13. BRUN, C. Acute anuria,
KOPENHAGEN, MUNKSGAARD (1954)

14. BUCHBORN, E. Das akute Nierenversagen,
EDEL, H.H. Handbuch der Nierenkrankheiten VIII.
5. Auflage
SPRINGER - HEIDELBERG, BERLIN,
NEW YORK (1957)

15. CALNE, R.Y. Renal transplantation 2nd ed.,
LONDON (1967) S. 202

- 15a. BULGRIN, J.G. Peptic ulcer associated with corti-
DUBOIS, E.L. costeroice therapy: serial roentgeno-
JACOBSON, G. graphic studies,
RADIOLOGY 75 (1960) S. 712 - 21

16. COMTY, C.M. 2,5 years experience with a nurse-patient
Shaldon, S. operated chronic dialysis,
UNIT. PROC. EUROP. DIAL. TRANSPL. ASS. 2.
(1965) S. 88

17. CROHN, B.B. NEED for aggressive therapy in massive
upper gastro-intestinal hemorrhage
J. AMER. MED. ASS 151 (1953) Febr. S. 625

18. DOBBELSTEIN, H. Periphere Neuropathie bei chronischer
ALTMEYER, B. Niereninsuffizienz, bei Dauerdialysebe-
EDEL, H.H. handlung und nach Nierentransplantation,
GURLAND, H.J. MED. KLIN. 16 (1968) S. 616
MÜLLER, R.
PICHLMAIER, H.
JABOUR, A.

19. DONALDSON, R.M. Five year follow up study of patients
HANDY, J. with bleeding duodenal ulcer with and
POPPER, S. without surgery,
NEW. ENGL. J. MED. 259 (1958) S. 201-7

20. DOYLE, J.E. Eyracoporeal hemodialysis therapy in
blood chemistry disorders,
SPRINGFIELD III: CH. C. THOMAS (1962)

21. EDEL, H.H. Indikation und Risiken der Hämodialyse
bei akutem Nierenversagen
INTERNIST. BERLIN 6 (1965) S. 167
22. EVANS, K.T. Peptic ulceration associated with pred-
nisolone therapy,
BRIT. J. RADIOLOG 31 (1958) S. 307-312
23. FALCONER, B. Über die peptischen Läsionen,
GUSTAV FISCHER VERLAG JENA (1943)
24. FISHMAN, A.P. Experiences with the KOLFF artificial
KROOP, J.G. Kidney,
LEITER, H.E. AMER. J. MED. 7 (1949) S. 15
HYMAN, A.
25. FITZGERALD, O. Studies on physiological chemistry and
MURPHY, P. clinical significance of urease and
urea with special reference to stomach,
IRIS. J. MED. SCI. März (1950) S. 97-159
26. FREIBERGER, R.H. Peptic ulcers in rheumatoid patients
et al: receiving
RADIOLOGY 71 (1958) S. 542-47
27. GARDNER, B. The massively bleeding duodenal ulcer
BARONOFKY, J.D. with especial reference to crater,
SURGERY 45 (1959) S. 389
28. GINGEKK, J.C. Gastric acid secretion in chronic Uraemia
and after renal transplantation,
BRIT. MED. J. 4 (1968) S. 424-26
29. GIORDANO, C. Effects of urea on physiologic system,
BLOOM, J. J. LAB. CLIN. MED. 59 (1962) S. 396
MERRIL, J.P.
30. GOLDHAHN, W.E. Nil nocere; Fehler und Gefahren bei der
extrakorporalen Dialyse,
MÜNCHEN, MED. WSCHR. 103 (1961) S. 740
31. GOLDSTEIN, H. Gastric acid secretion in patients under-
going chronic dialysis,
MURPHY, D. ARCH. INTERN. MED. 120 (1967) S. 646
SOKOL, A.
RUBINI, M.E.
32. GORDON, J.S. An autopsy survey of gastroduodenal ulcers,
MANNING, J.J. in the Philadelphia General Hospital,
AMER. J. MED. SCI. 202 (1941) S. 423

33. GROLLMANN, E.F.
GROLLMANN, A. Toxicity of urea and its role in the pathogenesis of uremia,
J. CLINIC INVEST. 38 (1959) S. 749
34. GROSS, R.
NIETH, H.
MAMMEN, E. Blutungsbereitschaft und Gerinnungsstörungen bei Urämie,
KLIN. WSCR. 36 (1958) S. 107
35. HAMPERL, H. Das Ulcus im Prager Leichenöffnungsgut. Ein Beitrag zur geographischen Pathologie des Ulcus ventriculi et duodeni.
VIRCHOWS ARCH. PATH. ANAT., 315 (1948) S.46
36. HAMPERS, C.L.
SCHUPAKE, E. Long term hemodialysis
NEW YORK and LONDON: GRUNE and STRATTON 1967.
- 36a. HAFTER, E. Praktische Gastroenterologie,
GEORG THIEME VERLAG STUTTGART (1965)
37. HART, C. Über das Ulcus duodeni
MED. KLIN. 10 (1914) S. 363
38. HARTWEG, H. Das Steroidulcus
FORTSCHR. RÖNTGENSTR. 99 (1963) S. 744
39. HAUSER, G. Die peptischen Schädigungen des Magens, des Duodenums und der Speiseröhre und das peptische postoperative Jejunalgeschwür in HDB. d. SPEZ. PATH. ANAT. u. HIST. Bd. IV/1 SPRINGER VERLAG, BERLIN 1926
40. HEGSTROM, R.M.
MURRAY, J.S.
PENTRAS, J.P.
BURNELL, J.M.
SCRIBNER, B.H. Two years experience with periodic hemodialysis in the treatment of uremia
TRANS. AMER. SOC. ARTIF. INTERN. ORGANS. 8 (1962) S. 266
41. EHINTZ, R.
LOSSE, F. I Symposion d. Ges. f. Nephrol.
STUTTGART (1962)
- HEINTZ, R. Nierenfibel, GEORG THIEME VERLAG STUTTGART 1. Auflage
42. HIRSHOWITZ, B.J.
STREETEN, D.H.P.
POLLARD, H.M.
LONDON, J.A. Steroid-induced gastric ulcer,
LANCET 271, Nov. 24 (1956) S. 1081-1083
43. HOLLANDER, J.L. Proceeding of second clinical ACTH. CONFERENCE. VOL. 2. S. 503
EDIT. by MOTE J.R. NEW YORK 1951,
ZIT. SANDWEISS, D.J. GASTRO ENTEROLOGY " (1954) S. 604

44. HOLMES nach Buchborn, E. und Edel H.:
Akutes Nierenversagen, in Handbuch der
Nierenkrankheiten VIII 2, 5. Auflage,
SPRINGER VERLAG HEIDELBERG, BERLIN,
NEW YORK (1957)
45. HUME, D.M. Renal Homotransplantation in Man
ANN. REV. MED. 18 (1967) S. 229-69
(346 ref)
46. IVY, A.C. Studies of gastric ulcer
ARCH. INTERN. MED. 25 (1923) S. 6

IVY, A.C. Peptic ulcer
CROSSMANN, M.J. THE BLAKISTON COMPANY, PHILADELPHIA (1950)
BACHRACK, W.H.
47. JONES, F.A. Clinical and social problems of peptic
ulcer,
BRIT. MED. J. 1 (1957) S. 786-93
48. KALK, H. Zeitgemäße Beobachtungen zur Genese des
Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs,
ÄRZTL. WSCHR. 1/2 (1947) S. 623
49. KALLAS, W. Erste Erfahrungen mit der regionalen Hepar-
stein, W. rinisierung bei der Durchführung der
LORI, M. extrakorporalen Dialyse von blutungs-
Krumhaar, J. gefährdeten Patienten,
DTSCH. GESUNDH.-WES. 20. (1965) S. 947
50. KATSCH, G. Die Krankheiten des Magens
PICKERT, H. In.: HDB d. INN. MED. Bd. III/1,
SPRINGER VERLAG, BERLIN, GÖTTINGEN,
HEIDELBERG 1953
51. KATZ, R.A. Intravenous urea in the therapy of increased
intracranial pressure with lead encephalo-
pathy,
NEW ENGL. J. MED. 262 (1960), S. 870
52. KAULLA, K.N. Blood coagulation in uremic patients
KAULLA, E.V. before and after hemodialyses and trans-
Wasantabruck, S. plantation of the kidney,
Marchioro, T.L. ARCH. SURG. 92 (1966) S. 184
Starzl, T.E.
53. KERN, F. Peptic Ulceration occurring during therapy
Clark, G.M. for rheumatoid arthritis,
Lukens, J.G. GASTROENTEROLOGY 33 (1957) S. 25

54. KESSEL, M. Blutungen durch Heparinisierung bei extra-corporaler Dialyse. In Zuckschwert und Thies, Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika, VII HAMBURGER SYMPOSIUM über Blutgerinnung, STUTTGART, SCHATTAUER (1965)
55. KLEIN, G. Über das Magen- und Duodenalgeschwür am Sektionsmaterial, DTSCH. Z. Verdau- und Stoffwechsel-krankheiten 11 (1951)
56. KNUtSEN, B.
SELWAAG, O. The incidence of peptic ulcer and investigation of the population of the town Drammer ACTA MED. SCAND. 196 (1947) S. 341
57. LEITER, L. Observations of the relation of urea to uremia, ARCH. INTERN. MED. 28 (1921) S. 331
58. LIE, T.S. Das Steroidulcus; seine Pathogenese, Häufigkeit, Lokalisation und Geschlechts-zugehörigkeit, ZENTRALBLATT FÜR CHIRURGIE 93 (1968) Heft 8 S. 307-15
59. LIEBER, C.S.
LEFEVRE, A. Ammonia as a source of gastric hypoacidity in patients with uremia, J. CLIN. INVEST 38 (1959) S. 1271-77
60. LIPP, W.F.
LIPSITZ, H.H. The clinical significance of the coexistence of peptic ulcer and portal cirrhosis with special reference to the problem of massive hemorrhage, GASTROENTEROLOGY 22 (1952) S. 181
61. LOY, F. Statistische Untersuchungen über das Magengeschwür sowie den Magenkrebs, INANG. DISS. ERLANGEN (1939)
62. Lunding, M.
STEINERS, I.
THAYSEN, J.H. Acute renal failure due to tubular necrosis, ACTA MED. SCAND. VOL. 1976 Fasc. 1 (1964) S. 103
- 63a. MAHER, J.F. Diskussionsbemerkung, TRANS. AMER. SOC. ARTIF. INTERN. ORGANS 8 (1962) S. 296
63. MAHER, J.F.
FREEMANN, R.B.
SCHREINER, G.E. Hemodialysis of chronic renal failure, II. Biochemical and clinical aspects. ANN. INTERN. MED. 62 (1965) S. 535

64. MASON, M.F.
RESNIK, H.
MINOT, A.S.
RAINEY, J.
PILCHER, C.
HARRISON, T.R. Mechanism of experimental uremia
ARCH. INTERN. MED. 60 (1937) S. 312
65. Mc. DONALD, R.A.
MALLORY, G.K. The natural history of postnecrotic cirrhosis. A study of 221 autopsy cases,
AMER. J. MED. 24 (1958) S. 234
66. Mc. LEOU, L.E.
MANDIN, H.
DAVIDMAN, M.
ULAN, R.
LAKEY, W.H. Intermittend hemodialysis in terminal chronic renal failure,
CANAD. MED. ASS. J. 94 (1966) S. 318
67. MERRILL, J.P. The artificial Kidney
NEW ENGL. J. MED. 246 (1952) S. 17

MERRILL, J.P. Treatment of acute renal failure by the artificial Kidney,
PROC. L. ST. INT. Congr. NEPHROL.
GENEVE/EVIAN 1960 (1961) S. 346

MERRILL, J.P.
LEGRAIN, M.
HOIGNE, R. Observations on the role of urea in uremia
AMER. J. MED. 14 (1953) S. 519
68. MIXTER, G. Massive hemorrhage from peptic ulcer, the changing therapy over a 28 year period,
ANN. SURG. 145 (1957) S. 783 - 88
69. MÖLLER, C.
KÖHLING, H. Die apparative Blut-Dialyse. Überblick und eigene Erfahrungen
KLIN. WSCHR. 34 (1956) S. 569
70. MURRAY, J.E.
BARNES, B.A. Introductory remarks on Kidney Transplantation with observations on Kidney transplant registry,
TRANSPLANTATION 5. July (1967) S. 824
71. NESBIT, R.M.
BURK, L.
OLSEN, N.S. Blood level of phenol in uremia,
ARCH. SURG. (1946) S. 483
72. NIETH, H. Pathophysiologie und Klinik des Coma urämicum
MELSUNGEN MED. PHARM. MITT 37 (1963) S.162

73. NORF, H. Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeit des Ulcus pepticum in München in den Jahren 1900 -1910 und 1920 - 1930, DTSCH. Z. VERDAU- UND STOFFWECHSELKR. I (1938) S. 163
74. O'GRADY, J.A. Bleeding tendency in uremia
J. AMER. MED. ASS. 169 (1959) S. 1727
75. OLSEN, N.S.
BASSET, J.W. Blood levels of urea nitrogen, phenal, guanidine and creatinine of uremia, AMER. J. MED. 10 (1951) S. 52
76. PAUS, N. Statistische Bemerkungen über peptische Ulcerationen
BERLIN CLIN. WOCHENSCHR. 49 (1912) S. 397
77. PENDRAS, J.P. Hemodialyse, a successful therapy for chronic uremia
ANN. INTERN. MED. 64 (1966) S. 293
78. PICHLMAIER, H.
et al. Nierentransplantation (Stand, Problem, eigene Ergebnisse)
ARCH. KLIN. MED. 214 (1968) S. 306-35
79. PICKERT, H. Ulcusperforation unter Prednisolon-Behandlung einer diffusen Sklerodermie; ein kasuistischer Beitrag.
ÄRZTL. WSCHR. 11. April (1956) S. 328
80. RATH, C.E.
MAILLARD, J.A.
SCHREINER, G.E. Bleeding tendency im uremia
NEW ENGLAND J. MED. 257 (1957) S. 808
81. REGENBRECHT, J. Stomach perforation in a 3-year-old child
ZBL. CHIR. 84 oct. (1959) S. 1789-93
82. REMDE, W.
SCHÖN, G. Ursachen der Blutungsbereitschaft bei Urämie
6 FOLIA HÄMATOLOGICA 85. Band Heft 1 S. 81
83. ROEN, P.R. The chemical basis of uremia-blood phenol,
J. UROL. 51 (BALTIMORE) (1944) S. 110
84. SALISBURY, P.F.
POMERANZ, A.A. Uremic toxicity correlated with unidentified anions
P.ROC. SOC. EXP. BIOL. (NY) 114 (1963) S. 313

85. SANDWEISS, D.J. Effects of adrenocortico-tropic hormone (ACTH) and of cortisone on peptic ulcer, CLINICAL REVIEW GASTROENTEROLOGY 27 (1954) S. 604-16

86. SCHIANO, S. Ricerche sull' uremia sperimentale, SPERIMENTALE 107 (1957) S. 435
- D'ONOFRIO, F.

87. SCHUPAK, E. Experience with longterm intermittend hemodialysis, ANN. INTERN. MED. 62 (1965) S. 509
- MERRILL, J.P.

88. SHACKMAN, Zit. nach Buchborn, E. und Edel, H.: Akutes Nierenversagen, in Handbuch der Nierenkrankheiten VIII 2 5. Auflage, SPRINGER VERLAG HEIDELBERG, BERLIN, NEW YORK (1957)
- PERKASH

89. SHIMIZU, A.G. Chronic hemodialysis for terminal renal failure, CANAD. MED. ASS. J. 94 (1966) S. 311
- KAYE, M.
- INNES, B.J.

90. SMYTH, G.A. Activation of peptic ulcer during pituitary adrenocorticotrophic hormone therapy, report of 3 cases J. AMER. MED. ASS 145 Feb. (1951) S. 474-477

91. SOKOL, A. Medical problems associated with chronic dialysis, PROC. WORKING CONF. CHRON. DIAL. SEATTLE (1964) S. 120

92. STARZL, T.E. Experience in renal transplantation, W.B. SAUNDERS COMPANY PHILADELPHIA (1964)

93. STEWART, J.D. Experiences with treatment of acutely massively bleeding peptic ulcer by blood replacement and gastric resection, SURG. GYNEC. OBSTETR. 103 (1956) S. 409
- COSGRIFF, J.H.
- GRAY, J.G.

94. STEWART, J.H. Peritoneal and hemodialysis: A comparison of their morbidity and of the mortality, suffered by dialysed patients, QUART. J. MED. 35 (1966) S. 407
- TUCKWELL, L.A.
- SINNET, P.F.
- EDWARDS, K.D.G.
- WHYTE, H.M.

95. STREICHER, E.
SPANG, K. Häm- und Peritonealdialyse bei akuter Niereninsuffizienz und schweren Vergiftungen
DTSCH. MED. WSCHR. 92 (1967) S. 1619
96. THAYSEN, J.H. DISKUSSIONSBEMERKUNG,
PROC. EUROP. DIAL. TRANSPL.-ASS. 1
(1964) S. 21
97. TOKORO, Y. The correlation of gastroduodenal ulcers,
ACTA PATH. JAP. 3 (1957) S. 1
98. TU, W.H. Hämorrhagie und künstliche Dialyse,
WATSCHINGER, B. WIEN, MED. WSCHR. 113 (1963) S. 521
99. UEBELHART, R. Ulcuskrankheit und Leberschaden,
SCHWEIZ. MED. WSCHR. 87 (1957) S. 1325
100. UNGER, H.M. The artificial Kidney,
BECKER, L.E. the clinical use of hemodialysis
VIRGINIA MED. M. TH. 84 (1957) S. 66
101. WETZELS, E. KOMPLIKATIONEN WÄHREND DER EXTRAKORPO-
HERMS, W. ralen Hämodialyse. In: Aktuelle Probleme
SCHRÖDER, E. der Hämodialyse und der chronischen
Niereninsuffizienz, herausgeg. von
P. v. DITTRICH, MÜNCHEN, BERLIN, WIEN:
URBAN und SCHWARZENBERG (1966)
102. WUST, G. Häufigkeit und Komplikationen der Magen-
und Duodenalgeschwüre, untersucht am
Sektionsgut der Jahre 1930 - 1948,
Z. GES. INN. MED. 7 (1952) S. 789
103. ZSCHOCK, H. Die Magen- und Duodenalulcera in der
Sektionsstatistik,
DTSCH. Z. VERDAU- u. STOFFWECHSELKR. 25.
(1965) S. 97
104. ALWALL Zit. nach Buchborn, E. und EDEL, H.:
Akutes Nierenversagen, in Handbuch der
Nierenkrankheiten VIII 2 - 5. Auflage,
SPRINGER VERLAG HEIDELBERG, BERLIN,
NEW YORK (1957)
105. BLUEMLE, L.W. Acute tubular necrosis,
WEBSTER, G.D. ARCH. INTERN. MED. 104 (1959) S. 180
ELKINTON, J.R.
106. BOGOCH, A. in BOCKUS, H.L.:
Gastroenterologie VOL I
W.B. SAUNDERS COMPANY, PHILADELPHIA 1966

107. COOKE, A.R. Role of adreno cortical steroids in the regulation of gastric secretion
GASTROENTEROLOGY 52 (1967) S. 272-81
(89 ref)
108. EMERY, E.S. Peptic ulcer in nature and treatment
 MONROE, R.T. based on a study 1934 cases
 ARCH. INTERN. MED. 55 (1935) S. 271-292
109. LUNDIG, et al. Zit. nach BUCHBORN, E. und EDEL, H.:
 Akutes Nierenversagen, in Handbuch der
 Nierenkrankheiten VIII 2 - 5. Auflage
 SPRINGER VERLAG HEIDELBERG, BERLIN,
 NEW YORK (1957)
110. Mc. CONNELL, J.B. Gastric function in chronic renal failure-
 THJODLEIFSSON, B. effects of maintenance hemodialysis
 STEWART, W.K. THE LANCET DECEMBER 6 (1975) S. 1121
 WORMSLEY, K.G.

Herrn Professor Dr. H. Edel danke ich
für die Überlassung des Themas und
für die großzügige Unterstützung
und wertvollen Anregungen, die ich
während der Durchführung meiner
Dissertation erhielt.

Lebenslauf

Am 9. Oktober 1944 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Heinrich Allhoff und seiner Ehefrau Maria, geb. Cordes, in Balve/Westfalen geboren. Mit meinen 5 Geschwistern wuchs ich in Körbecke auf.

Nach 4-jähriger Volksschulzeit besuchte ich das Humanistische Archi-Gymnasium in Soest und legte dort am 22. Februar 1965 meine Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1965 begann ich mit dem Medizinstudium an der Westfälischen Wilhelmsuniversität in Münster, wo ich nach dem zweiten Semester mein Vorphysikum machte.

Bis zum Physikum nach dem Sommersemester 1965 studierte ich in Düsseldorf und wechselte von dort zum ersten klinischen Semester nach Kiel.

Die weiteren fünf klinischen Semester studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich am 16. Februar 1971 die Ärztliche Prüfung bestand.

Im Juni 1971 begann ich meine Arbeit als Medizinalassistent in der internistischen Abteilung von Professor Dr. Butzengeiger am Marienhospital in Mülheim/Ruhr.

Im Oktober 1971 wechselte ich zur chirurgischen Abteilung des St.-Josefkrankenhauses in Salzkotten.

Vom 1. Januar 1973 bis zum 31. März 1974 absolvierte ich den Wehrdienst.

Am 1. April 1974 begann ich meine Facharztausbildung in der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung von Dr. Niebert an der St. Barbara-Klinik in Hamm.

